

Travail du laboratoire du Dr Peyron, à l'Institut Pasteur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 481

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Étienne BLONDEL

Né le 10 mai 1906, à Pavilly (Seine-Inférieure)

LE TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL
DU FOIE

(CELLULES DE KUPFFER)

ET SES TUMEURS MALIGNES

Président : M. VILLARET, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

Travail du laboratoire du Dr Peyron, de l'Institut Pasteur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Étienne BLONDEL

Né le 10 mai 1906, à Pavilly (Seine-Inférieure)

LE TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL
DU FOIE

(CELLULES DE KUPFFER)

ET SES TUMEURS MALIGNES

Président : M. VILLARET, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N..
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
N.	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.	
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ.....	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*Hommage de reconnaissance et
de respect filial.*

MEIS ET AMICIS

A MES CONFÉRENCIERS

M. LE DOCTEUR POTEZ

Médecin des Hôpitaux

M. LE DOCTEUR TAMBAREAU

Chirurgien des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE ROUEN

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

*En témoignage de reconnais-
sance pour leur enseignement cli-
nique,*

A M. LE PROFESSEUR ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur

En témoignage de profond respect et de gratitude pour les éléments d'étude et la direction scientifique que j'ai trouvés à l'Institut Pasteur.

A M. LE PROFESSEUR PEYRON

De l'Institut Pasteur et de l'Université d'Aix-Marseille

Qui nous a accueilli dans son laboratoire et a bien voulu nous guider au cours de cette étude.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR VILLARET

Médecin de l'Hôpital Necker
Professeur de Climatologie et d'Hydrologie thérapeutique
à la Faculté de Médecine Paris

Qui nous fait l'honneur de présider notre thèse.

LE TISSU RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL DU FOIE

(CELLULES DE KUPFFER)

ET SES TUMEURS MALIGNES

INTRODUCTION

L'objet de cette étude est une variété néoplasique très rare, mais qui n'en présente pas moins une grande importance : les tumeurs de la cellule sanguine du foie ou cellule de Kupffer.

L'histophysiologie et les troubles fonctionnels du revêtement endothélial des capillaires hépatiques furent longtemps envisagés isolément. On connaît aujourd'hui leurs réactions synergiques avec l'ensemble du S. R. E. Par contre, et surtout en France, ces tumeurs sont restées ordinairement méconnues ou confondues avec les sarcomes, malgré leur curieuse évolution hématopoïétique qui aurait dû attirer l'attention.

La première observation française de ce type rare fut celle de PEYRON rapportée en collaboration avec CORSY et SURMONT dans le *Bulletin de l'Association française* pour l'étude du cancer et dont nous reproduisons plus loin les dispositions les plus importantes. L'examen de cette tumeur et

sa comparaison avec les cas nouveaux enregistrés dans la littérature étrangère nous ont convaincu que cette variété néoplasique doit être souvent l'objet d'erreurs d'interprétation. C'est ce qui nous a engagés à entreprendre ce travail sur la suggestion du professeur PEYRON qui a bien voulu nous communiquer une série de documents et nous guider dans l'exposé des questions délicates d'embryologie ou d'histopathologie.

Le réticulo-endothéliome hépatique est probablement parmi les types néoplasiques récemment individualisés, un de ceux qui montrent le mieux l'importance des données apportées par ces deux disciplines. Nous ne nous dissimulons pas les difficultés et par suite les imperfections de notre étude ; elles tiennent en partie au petit nombre d'observations publiées jusqu'ici. Nous voulons espérer néanmoins que cette étude critique sera utile pendant quelques années à ceux qui, après nous, aborderont la question et qu'elle permettra peut-être d'identifier des cas restés jusqu'ici méconnus dans les services cliniques et les laboratoires d'anatomie pathologique.

DIVISION DU SUJET

Nous suivrons dans notre étude l'ordre suivant :

CHAPITRE I : Rappel de quelques données essentielles sur la topographie histologique de l'endothélium vasculaire du foie.

CHAPITRE II : Caractères histophysiologiques normaux et réactions fonctionnelles dans les divers processus inflammatoires ou toxi-infectieux.

CHAPITRE III : Organogénie du foie embryonnaire. Hématopoïèses prolongées ou anormales.

CHAPITRE IV : Liens génétiques des cellules de Kupffer et du S. R. E. Caractères généraux de ce dernier.

CHAPITRE V : Etat actuel de nos connaissances, sur les cultures de l'endothélium hépatique et leurs évolutions cellulaires, qui offrent un intérêt évident pour l'interprétation des tumeurs.

CHAPITRE VI : Observations anatomo-cliniques. Cas personnel et résumé des divers cas d'endothéliomes retrouvés dans la littérature.

CHAPITRE VII : Etude anatomo-pathologique. Comparaison de l'endothéliome du foie avec les autres variétés d'endothéliomes sanguins, conduisant à préciser les caractères généraux de ces derniers et leurs localisations diverses.

CHAPITRE VIII : Comparaison avec les variétés néoplasiques analogues ou voisines, observées dans les autres organes faisant partie du S. R. E.

CHAPITRE IX : Conclusions sur la nature des cellules de Kupffer.

CHAPITRE X : Conclusions générales.

CHAPITRE I

HISTOLOGIE TOPOGRAPHIQUE

A. — RAPPORTS DES CELLULES DE KUPFFER AVEC L'ENDOTHÉLIUM.

La signification et les connexions réciproques des éléments conjonctifs et vasculaires interposés entre les travées du lobule hépatique adulte ont fait l'objet d'interminables discussions. KUPFFER, dans son premier mémoire (1876) avait d'abord pensé que les cellules étoilées étaient des éléments péri-vasculaires. Revenant ensuite sur cette opinion, il a admis (1899) et bien d'autres après lui, qu'elles devaient être rattachées à la paroi endothéliale elle-même. Elles forment, dit-il, un syncytium représentant à lui seul la paroi vasculaire. Cette opinion qui nous paraît en somme être restée exacte, était d'accord avec celle de RANVIER, qui attribuait aux capillaires du foie un caractère embryonnaire persistant en raison de l'absence de limites cellulaires distinctes. Elle fut toutefois contestée par nombre d'auteurs, par exemple DISSE et BROWICZ. Ce dernier s'exprime comme suit :

« L'opinion de Kupffer, dit ce dernier, est fondée sur l'impossibilité de trouver un espace libre entre la travée hépatique et la cellule étoilée. Cela est vrai sur certains points, mais ailleurs, ajoute-t-il, il existe réellement un espace clair entre la paroi capillaire et le bord pariétal de la cellule parenchymateuse, l'élément a émigré vers le milieu du capillaire.

Parfois, la cellule n'adhère à la paroi que par l'une de ses extrémités et prend alors un aspect pyriforme... Ces cellules, enfin, se rencontrent à l'état libre dans la lumière du vaisseau, où elles sont parsemées d'hématies : ce n'est pas là le fait de cellules endothéliales normales... donc, malgré leur situation en apparence endothéliale, elles ne font pas partie intégrante de la paroi du vaisseau, elles forment un revêtement discontinu ».

Nous allons voir plus loin que cette apparence de migration ou de décollement de la cellule de Kupffer traduit en réalité ses réactions physiologiques ou pathologiques. Parmi les nombreuses études faites depuis cette époque, il faut mettre à part, en raison de leurs conclusions divergentes, celles de l'histologiste belge, HAVET (1925). Après étude du foie embryonnaire et adulte chez divers vertébrés, il conclut que les cellules étoilées ne sont pas d'origine endothéliale, mais proviennent d'une *souche endodermique commune avec celle des cellules épithéliales* de la travée. Elles s'interposeraient entre cette dernière et la paroi vasculaire, leurs connexions avec les cellules glandulaires rappelant celle de la névroglie avec les cellules nerveuses. Toutes les études histo-physiologiques modernes s'accordent au contraire, sur l'origine mésen-

chymateuse plusieurs reconnaissant deux et même trois variétés topographiques. Mais ces dernières ne sont pas interprétées de la même façon par les auteurs, les uns les considérant comme des variétés fixes ou distinctes, et les autres, comme de simples variations fonctionnelles d'un même élément.

La première opinion a été spécialement soutenue par ZIMMERMANN (1923) dans une importante étude d'histologie comparée portant, non seulement sur le foie, mais sur les divers segments de l'appareil vasculaire des vertébrés.

Cet auteur oppose les caractères respectifs des endocytes et des péricytes, comme on peut le voir dans la série des images de la figure 1 que nous empruntons à son exposé de 1923.

a) *Les endocytes correspondent au type habituel de l'élément Kupfférien* faisant saillie dans la lumière vasculaire. Leur protoplasme est étendu, et permet à lui seul de les distinguer des leucocytes voisins.

b) *Les péricytes, bien distincts des cellules fixes ou fibroblastes* qui peuvent s'observer à leur périphérie, ont un corps cellulaire nettement circonscrit, de forme générale ellipsoïde, avec deux prolongements primaires parallèles aux vaisseaux et des prolongements secondaires en sens radiaire ou circulaire. Le noyau affecte une topographie variable, centrale ou périphérique. Endocytes et péricytes auraient des limites cellulaires nettes : ZIMMERMANN nie la nature syncytiale du revête-

ment vasculaire, admise au contraire par la plupart des histologistes.

En fait, l'étude histo-physiologique faite plus loin n'est pas favorable à cette conception d'un dualisme strict d'ordre surtout morphologique et on tend actuellement à substituer à cette doctrine de Zimmermann la notion plus physiologique des simples variations fonctionnelles. PFUHL qui a particulièrement contribué à la mettre en valeur, reproche à Zimmermann d'avoir surtout utilisé du matériel de dissection sans attacher un intérêt suffisant aux variations fonctionnelles. Nous pouvons indiquer immédiatement que l'étude des tumeurs n'a apporté aucun argument spécial en

FIG. 1. — Série de figures diverses empruntées au mémoire de Zimmermann (*Zetschrift für Anatomie*, 1923).

1 : Foie humain, deux endocytes montrant un globule rouge phagocyté au voisinage de leur noyau.

2 : Foie humain, H. de 43 ans. Cellules endothéliales, des capillaires intralobulaires, architecture réticulée du cytoplasme, imprégnation au chromate d'argent.

3 : Foie humain. Capillaires entre deux travées hépatiques. Au milieu, 3 endocytes et de chaque côté un fibroblaste périvasculaire.

4 : Foie de chien après injection à l'encre de Chine. Endocyte montrant un leucocyte phagocyté et des particules d'encre de Chine.

5 : Péricytes du foie de Porc. Les ramifications transversales ou circulaire du corps cellulaire montrent des renflements et même par place des anastomoses.

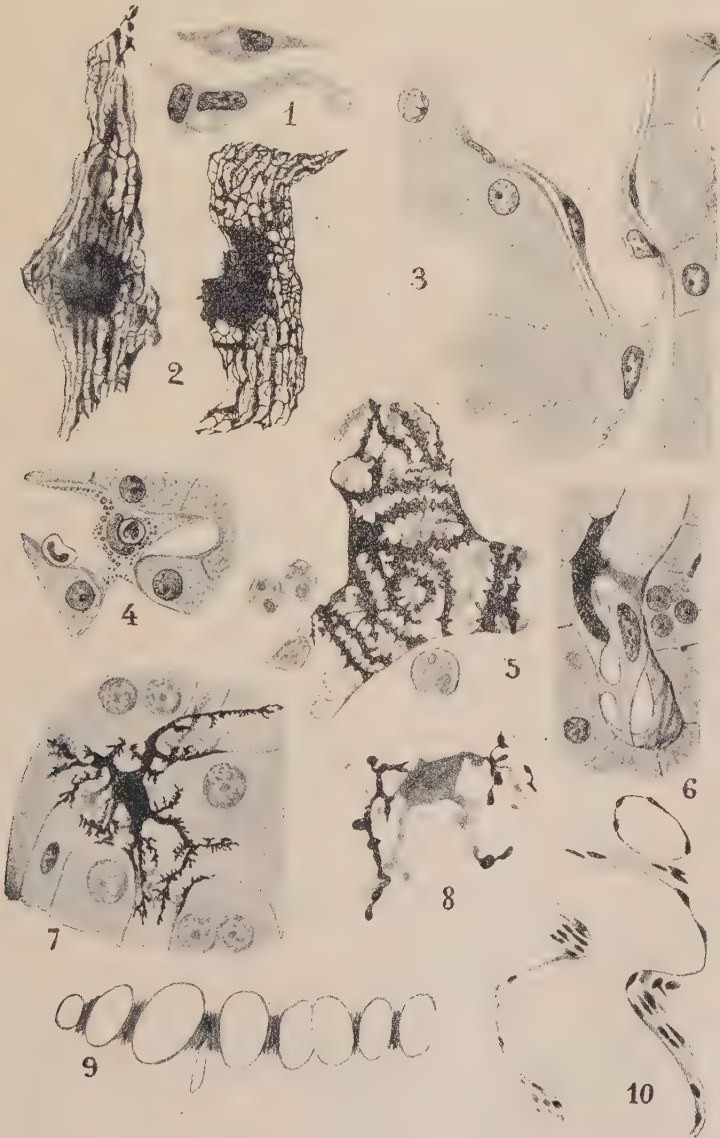
6 : Foie de Singe. Imprégnation au chromate d'argent, un endocyte en clair à droite et un péricyte imprégné au-dessus et à gauche.

7 : Péricyte du foie de rat.

8 : Péricyte du foie humain. Prolongements renflés à leur extrémité. Homme de 43 ans.

9 : Veine du foie de chien. Reconstitution montrant les épaisissements musculaires, localisés (sphincters) en 10. Vue en coupe histologique d'un segment de la précédente.

faveur de la distinction des péricytes. D'accord avec A. PEYRON, comme avec PÉPÉRÉ, et CELLINA, nous ne croyons pas qu'on puisse individualiser



au niveau du foie une prolifération issue des seuls péricytes et qui correspondrait à l'ancien groupe des périthéliomes.

B. — RAPPORTS DES CELLULES DE KUPFFER
AVEC
LES CELLULES DE LA TRAVÉE HÉPATIQUE.

Des opinions diverses ont été envisagées :

1^o *Elles seraient séparées de la travée par une gaine lymphatique.* — Cette interprétation soutenue surtout par DISSE se rattache à l'opinion ancienne considérant les gaines péri-vasculaires comme des espaces lymphatiques dont la paroi serait formée par des « Gitter fasern » ou fibres en grillage cimentées par une substance liquide. EPPINGER décrivait la distension de cet espace lymphatique dans les cas d'œdème. MARESCH (1905), par contre, ne se prononce pas nettement sur sa réalité. Il est à noter que dans l'étude des lymphatiques du foie, des injections à l'encre de Chine qui révèlent les lymphatiques péri ou sus-lobulaires, ne donnent rien dans la région intra-lobulaire. RENAUT avait du reste critiqué comme suit la technique et les conclusions de DISSE.

« Pour DISSE, les capillaires radiés seraient entourés d'une gaine péricapillaire. Il développe cette gaine en poussant une injection par la veine porte, de façon à obtenir une transsudation de la masse à travers la paroi des

capillaires radiés, après quoi la coloration des préparations par l'hématoxyline lui permet de reconnaître que cette gaine, comprise entre les capillaires et les travées hépatiques, est cloisonnée par une foule de filaments fins. Quant aux cellules connectives ou cellules décollées du foie, elles seraient appliquées sur la surface externe des gaines péricapillaires. Le traitement au pinceau des coupes du foie congelé le conduit à la même conclusion et, de plus à celle-ci : c'est, à savoir, que les fibrilles parties des gaines péricapillaires s'étendraient entre les cellules hépatiques en formant le stroma des travées à peu près comme l'avait dit depuis longtemps FREY. Dans tout ce stroma fenêtré, DISSE voit l'une des origines des lymphatiques par un système de lacunes non revêtues d'endothélium. Nous savons positivement aujourd'hui qu'une telle conception est erronée et que les lymphatiques ne s'ouvrent jamais dans aucun espace interorganique dépourvu d'endothélium. »

2^o *Les cellules de Kupffer sont séparées du parenchyme par des éléments figurés* représentant soit des fibroblastes [: contestés par certains auteurs, figurés par ZIMMERMANN, mais certainement rares] soit des éléments réticulaires. FERGUSON décrit ces derniers après imprégnation au nitrate ; ils correspondent peut-être aux péricytes de Zimmermann.

3^o *La séparation est réalisée par un réseau fibrillaire.* Les fibrilles peuvent être imprégnées par des méthodes diverses en particulier les méthodes à l'argent, OPPEL donna le nom de Gitterfasern à ce réticulum reliant les capillaires radiés. KUPFFER dont la méthode imprégnait à la fois les cel-

lules étoilées et les Gitterfasern admet cependant leur distinction (1889), car, lorsque les unes sont bien révélées les autres sont difficilement visibles, et réciproquement.

MARESCH (1905) après imprégnation par la méthode de BIELSCHOWSKY met en évidence des fibres radiées allant de l'adventice aux veines centro-lobulaires. Il précise les rapports entre les Gitterfasern et l'endothélium ; les premières forment un réseau qui forme une adventice au second. Il note que dans un cas d'œdème, il a pu voir une zone libre périvasculaire ; dans une lésion hépa-

FIG. 2. — Série de figures empruntées à divers auteurs et montrant les aspects fonctionnels de la cellule de Küpffer.

1 : D'après Pfuhl. Cellules ayant développé des prolongements pseudopodiques entre deux desquels on voit un globule rouge.

2 et 3 : D'après Pfuhl. Apparences d'amitose.

De 4 à 8 : D'après Nathan. Phases diverses de la réaction küppférienne après plusieurs injections d'éthérobaciline et de collargol (lapin).

En 4 : Simple augmentation de volume.

En 5 : Hypertrophie considérable. Noyau à l'un des pôles de l'élément globuleux.

En 6 : Disposition précédant la fusion de deux cellules de Küpffer.

En 7 : Élément géant avec noyaux en couronne.

En 8 : Plasmode küppférien résultant de la fusion de plusieurs éléments (faible gross.).

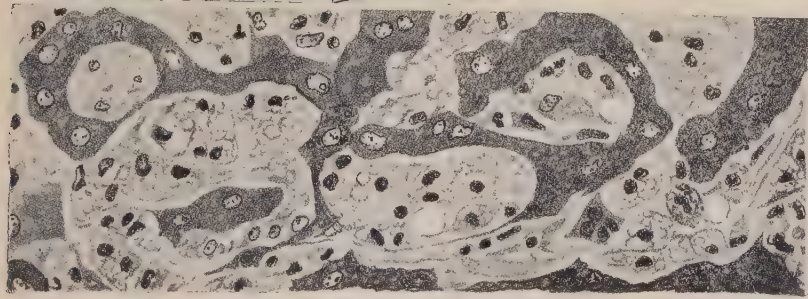
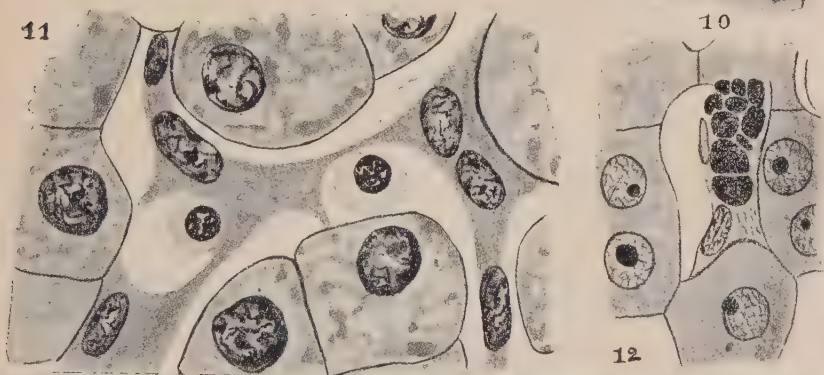
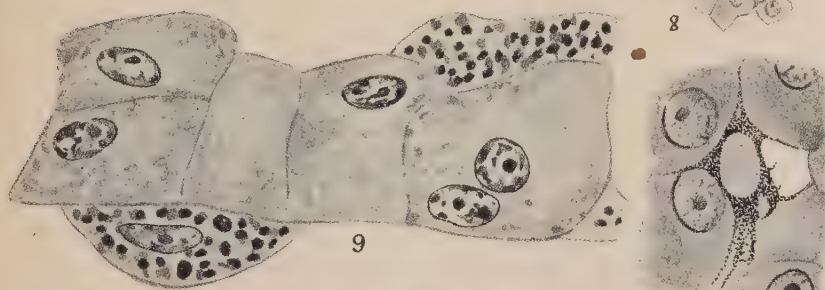
9 : Cell. de K. chargées de pigment biliaire (foie de batracien, d'après Florentin).

10 : Cell. de K. chargée de granulations d'encre de Chine et poussant des prolongements entre les cellules épithéliales.

11 : D'après Pfuhl, cell. de K. en syncytium.

12 : Cell. de K. chargée de globules rouges phagocytés (d'après Kupffer).

Dans la partie inférieure de la figure, réaction hyperplasique des cell. de K. après injections de silice colloïdale (Gye et Purdy). Elles se distinguent des travées hépatiques foncées par leur aspect clair et leur architecture ici vacolaire.



tique par intoxication phosphorée, les Gitterfasern étaient très nombreuses. NATHAN, dans son étude critique remarque que les figures données par le pathologiste de Vienne pour ces deux cas montrent une lame d'apparence anhiste, mais rien ne prouve qu'elle ne représente pas simplement l'endothélium desquamé.

4^o *Contact immédiat des cellules de Kupffer et des travées hépatiques.* Divers auteurs ont contesté l'existence et surtout l'individualité du réseau conjonctif précédent, par exemple RENAUT (1889) soutient qu'il n'y a aucune formation interposée entre les capillaires et les travées.

« Il n'y a pas de périthélium d'Eberth. En revanche, de distance en distance, les capillaires sont réunis par des cordons grêles prenant leur origine sur des entonnoirs latéraux disposés sur leur trajet ou sur leur diverticule borgne en forme de doigt de gant. Dans l'épaisseur de ces mêmes cordons, on voit quelquefois des noyaux. Il s'agit ici d'une disposition signalée depuis longtemps par HIS et rapportée avec raison par KOLLIKER aux pointes d'accroissement des capillaires radiés du lobule. Toutefois, sur la marge de ce dernier et à son centre à une petite distance de la veine centrale, on voit le réseau des cellules fixes du tissu conjonctif envoyer des prolongements dans le parenchyme. Mais très rapidement, ces cellules connectives, plates, rameuses et portant à leur surface les crêtes d'empreintes dues à l'impression des cellules hépatiques et des parois des capillaires radiés dans l'interstice desquelles elles se sont engagées, disparaissent d'une façon complète ».

Les études de l'embryologiste américain Franklin MALL (1896) aboutirent à des conclusions analogues

au sujet du rapport direct des éléments endothéliaux et glandulaires, mais il avait une conception spéciale en ce qui concerne la nature du tissu conjonctif du lobule qu'il considérait comme un tissu réticulé plutôt que conjonctif d'après l'ensemble de ses réactions. Dans un second mémoire,

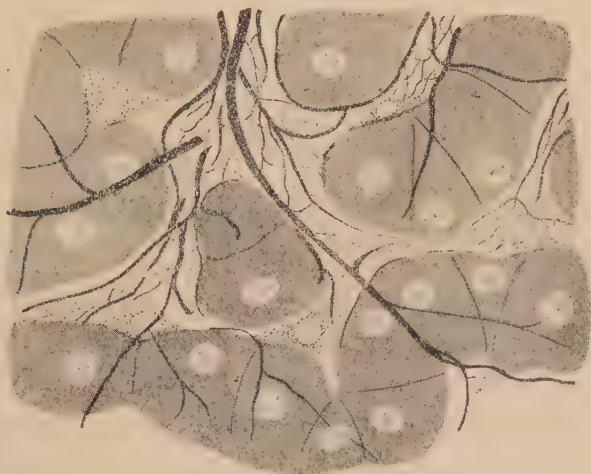


FIG. 3. — Montre (d'après Küpffer) dans le foie humain, les rapports des cellules étoilées et des Gitterfasern après imprégnation au chlorure d'or.

il est revenu sur la question à propos de l'organogénie du foie. Il accepte la théorie de MINOT sur les vaisseaux sinusoïdes et note qu'à partir de la cinquième semaine, le bourgeonnement du sinusoïde et du parenchyme s'effectuerait de concert. Chez le fœtus, dit-il, l'endothélium vasculaire entoure les cellules hépatiques ; chez l'adulte, après digestion des cellules parenchymateuses par la pancréatine, il est possible de mettre en évi-

dence un tissu réticulé, tissu qui se superpose assez bien au réseau kupfférien d'autant plus que les noyaux ovalaires plaident bien en faveur de son caractère endothélial : l'auteur semble donc admettre l'homologie complète entre ce tissu de soutien et l'endothélium vasculaire.

« Ce tissu qui s'imprègne par les méthodes d'Oppel et de Kupffer se rapprocherait bien de l'endothélium. Enfin, même sur les coupes les plus fines, nous n'avons pu voir autre chose que la lame syncytiale de l'endothélium séparant la cellule hépatique de la lumière du vaisseau. »

Les études récentes ont confirmé que le réseau grillagé présente avec les cellules de K. des liens à la fois trophiques et génétiques. Ces derniers, bien qu'indirects comme on va le voir plus loin à propos des cultures, sont démontrés à l'état normal et surtout dans certaines scléroses au début [réticulome] ; le réseau s'observe déjà chez de jeunes embryons [3 cm., CASTALDI]. PFUHL insiste sur ses liens génétiques et topographiques avec le syncytium endothélial soulignant de nouveau l'erreur de ZIMMERMANN qui le fait dériver des péricytes contractiles. D'autre part, il n'admet pas à la périphérie de la paroi endothéliale, la présence d'une substance fondamentale unissant les fibrilles selon certains auteurs.

CHAPITRE II

HISTOPHYSIOLOGIE NORMALE ET RÉACTIONS FONCTIONNELLES

Nos connaissances sur ce point se sont complétées récemment grâce aux progrès de la technique expérimentale et d'une façon générale, à la suite des investigations relatives au système réticulo-endothélial.

A. — RÔLE DANS LE MÉTABOLISME DES GRAISSES.

Aux études anciennes de GILBERT, CARNOT et JOMIER sont venues s'ajouter celles plus récentes de divers auteurs, en particulier SCHILLING (1909) et JAFFÉ (1927). GILBERT et CARNOT avaient procédé de la façon suivante après injection de petites quantités de graisse dans la veine mésentérique du lapin, ils voyaient, sur les animaux sacrifiés après fixation osmique :

« Les gouttelettes graisseuses retenues dans les capillaires s'attarder en longeant les parois vasculaires et parfois tapisser celles-ci d'une lame mince ininterrompue. Puis on voit très nettement de fins corpuscules à l'intérieur des cellules endothéliales ; celles-ci en sont parfois

absolument bourrées ; enfin, au bout de quelques heures des gouttelettes de graisse toujours très fines apparaissent dans les cellules hépatiques. Elles augmentent progressivement en nombre et se fusionnent en constituant des masses de plus en plus considérables. » « Il semble donc y avoir passage de la graisse de la cellule de Kupffer à la cellule hépatique. »

« JOMIER est arrivé à des résultats analogues en donnant à des chiens un régime riche en graisse : il a trouvé de la graisse dans les cellules de Kupffer de 21 chiens soumis à ce traitement. La graisse du foie, on le sait, occupe le capillaire, la cellule hépatique et la cellule étoilée. JOMIER n'a trouvé aucune proportionnalité entre la teneur graisseuse respective de ces trois éléments. Les cellules étoilées chargées de graisse répondaient particulièrement à la périphérie du lobule. »

JOMIER a encore essayé de fixer la teneur respective en graisse de ces différents éléments, suivant le temps de l'ingestion : il a vu que, chez le chien, la graisse de la cellule hépatique augmentait de la septième à la neuvième heure, restait stationnaire à la onzième, puis diminuait à la treizième ; dans la cellule de Kupffer, le maximum d'abondance de graisse se place entre la onzième et la treizième heures. Il est difficile dit NATHAN de tirer de ce dernier fait une loi générale touchant l'activité respective de l'endothélium et du parenchyme suivant l'heure de la digestion.

Parmi les études récentes, il faut signaler celles de NATHAN : après injection d'huile et d'acide stéarique, il retrouva les inclusions graisseuses dans les cellules de Kupffer.

SAXL et DONATH (1925), après injection d'une émulsion grasseuse, observent sa disparition rapide du sang et la rapportent à l'activité fonctionnelle du S. R. E. Leurs conclusions sont, contestées par JAFFÉ et BERMAN (1928) qui trouvent que les cellules de Kuppfer à elles seules font rapidement disparaître la graisse et la passent aux cellules hépatiques : ce test ne peut donc servir pour mesurer l'activité fonctionnelle du foie. En somme, l'absorption expérimentale des graisses par la cellule de Kuppfer que von PLATEN (1878) observa le premier, est définitivement confirmée ; mais les foies pathologiques posent ordinairement des problèmes difficiles en raison de la fréquence de la dégénérescence grasseuse proprement dite. NATHAN la signala dans un cas d'éclampsie. SCHILLING, dans un cas de lipémie avec anémie pernicieuse trouva de la graisse et du fer dans les cellules hépatiques. Il conclut que la lipémie avait dû être très courte. D'autre part, sur son matériel expérimental, il retrouve à la fois dans les cellules épithéliales et l'endothélium des graisses qu'il rapporte à une commune action toxique sur les cellules. FISCHER a étudié leur localisation sur 150 sujets plus ou moins normaux. Il note sur 3 seulement, leur présence exclusive dans les cellules de Kuppfer. Dans 43, ces dernières ne montrent aucune trace et dans 59 étaient au contraire surchargées. HELLY, sur 150 cas trouve dans 40 % de la graisse dans les cellules de Kuppfer.

Comme FISCHER, il pense qu'il n'y a pas de liens proportionnels entre les taux respectifs dans les deux variétés cellulaires. Elle peut manquer dans la cellule de Kuppfer des foies infectieux, mais en cas de stase elle y serait plus abondante que dans la travée épithéliale. Dans la grossesse et le diabète, surcharge très marquée. (*Rossle considère même cette dernière localisation comme caractéristique du foie diabétique*). LÉVINE a repris la question sur 43 foies humains, dont 27 provenant de sujets morts brusquement. Il a cherché à la fois sur des coupes à congélation les graisses et les lipoïdes. Dans 41 cas sur 43, il trouve des graisses neutres dans les cellules de Kuppfer. Il rappelle à ce propos que graisses et lipoïdes sont ordinairement mélangées en proportion variable et que les colorations diverses traduisent simplement la prédominance d'une variété : graisse neutre, par exemple, ou acide gras. Il a obtenu, après les diverses techniques habituelles, les résultats suivants :

1. *Soudan* : imprègne en jaune orange les deux types cellulaires ; lorsque, ce qui est fréquent, l'imprégnation de la cellule hépatique est peu marquée, celle de la cellule de Kuppfer est presque spécifique. Elle n'a manqué que dans 2 cas sur 43 et encore, l'un d'eux représentait un foie pathologique (début de cirrhose périportale). Les gros globules siègent au voisinage du noyau, les plus petits à la périphérie.

2. *Bleu de Nil* : résultats plus variables. On a

des granulations soit bleues (acides gras), soit roses (graisses neutres) et ordinairement un mélange des deux. Dans les cellules hépatiques, les globules volumineux sont roses, les petits sont bleus, mais on trouve également une coloration bleue dans la membrane périphérique des gros, ce qui tendrait à indiquer qu'elle est constituée par un mélange d'acides gras et de lipoides.

3. Méthode de FISCHER pour les acides gras. Pas de globules colorés, ce qui confirme bien la prédominance des graisses neutres.

4. Méthode de LORRAINE-DIETRICH pour les lipoides : imprègne surtout les cellules hépatiques et de façon très inconstante, les cellules de Kupffer. Aucuns rapports avec les formations sudanophiles du premier groupe.

5. Méthode de CIACCIO pour les lipoides. Résultats variables.

6. Recherche de la double réfraction. On sait qu'elle permet d'affirmer l'abondance du cholestérol et de ses éthers dans un mélange lipoïdique. Elle donne des résultats pour la cellule hépatique mais l'imprégnation des cellules de Kupffer est nulle ou peu marquée. Or, comme on sait depuis les recherches d'ANITSCHKOW que les cellules de Kupffer extraient le cholestérol du sérum sanguin, on peut en conclure qu'elles le passent rapidement aux cellules hépatiques.

En résumé : L'interprétation des foies pathologiques ne doit pas perdre de vue la présence nor-

male de graisses neutres mais exceptionnellement de lipoides dans la cellule de Kupffer.

B. — GRANULATIONS DIVERSES PROVENANT DE
SUBSTANCES ARTIFICIELLEMENT INTRODUITES
DANS LA CIRCULATION SANGUINE.

« La propriété granulo-pexique de la cellule de Kupffer écrit NATHAN, a été la première connue. C'est en étudiant le sort des granulations injectées dans la circulation que les auteurs ont été amenés à décrire la cellule granuleuse du foie ». Les substances les plus diverses ont été employées : carmin, encre de Chine, pigments mélaniques, cinabre, etc ; colloïdes de métaux divers, silice etc.

Mentionnons quelques résultats intéressants observés dans ces recherches. KUPFFER et FRANCK ont injecté de l'encre de Chine dans la veine jugulaire des lapins ; deux animaux après injection de 5 centigrammes, sont sacrifiés après 24 heures ; à l'exception de quelques granulations disséminées dans le poumon, c'est seulement dans le foie qu'on retrouve l'encre, et elle y est électivement localisée aux éléments endothéliaux.

Deux autres lapins, après injection de 15 centigrammes de poudre d'encre sèche, montrent la même topographie dans les granulations.

« A l'examen histologique on constate une disposition radiée du pigment dans les capillaires du lobule. Les gra-

nules pigmentaires sont, tout d'abord, massés au centre de la lumière vasculaire et souvent comme agglutinés les uns par rapport aux autres. Puis, au bout de peu de temps, on voit les granules les plus fins colorer la bordure du capillaire, accolés contre la cellule hépatique. Par places, on se rend parfaitement compte que ces trainées de granulations en bordure sont situées dans l'endothélium capillaire : sur certains points particulièrement démonstratifs, on voit, parfois, la lame endothéliale soulevée, détachée par conséquent des cellules hépatiques, tendue en arc et contenant, sans doute possible, à son intérieur, d'assez nombreuses granulations pigmentaires. On peut donc se rendre compte du passage du pigment à travers l'endothélium. On voit même en certains points particulièrement intéressants, une saillie endothéliale venir au-devant des granulations et les englober. Déjà, à ce moment, quelques granulations assez fines se trouvent au sein même des cellules hépatiques. Plus tard, les granulations situées dans la cellule hépatique augmentent progressivement de nombre, puis diminuent à nouveau et finalement disparaissent ».

WERIGO (1892) a utilisé la poudre de carmin en injections dans la veine auriculaire du lapin. Dix animaux ainsi traités ont été sacrifiés 2, 4, 6, 7, 15, 20, 30 minutes, 1 heure et 3 heures après ; le temps de l'injection et de la mise à mort comptant dans les chiffres indiqués.

De 2 à 4 minutes, la majeure partie du carmin se trouve dans les leucocytes, les cellules endothéliales en renfermant relativement peu.

A six ou sept minutes, la charge des cellules endothéliales augmente. A dix et quinze minutes, elles contiennent à elles seules la presque totalité des grains de carmin.

Les leucocytes chargés de carmin disparaissent après la vingtième minute, les cellules endothéliales restant électivement imprégnées ; même aspect au bout d'une et trois heures.

En ce qui concerne le mécanisme de cette transmission aux cellules endothéliales, WERIGO considère, avec toutefois certaines réserves, que les leucocytes sont englobés et détruits par ces dernières. DRINKER, SHAW et LUND ont employé en voie intra-veineuse chez divers animaux une suspension de bioxyde de manganèse dont les particules ne dépassaient pas un micron de diamètre. Une heure et demie après injection de 1 ou 2 milligrammes, on retrouve la substance dans les organes et surtout dans le foie où elle se concentre progressivement (80 ou 95 % du total). COHN, qui a utilisé des injections de collargol au 1/5, observe plus rapidement (5 minutes) l'imprégnation élective parfaite des éléments endothéliaux. Cette divergence par rapport aux résultats précédents serait due probablement comme le remarque NATHAN, au fait que COHN ne comprenait pas dans ces 5 minutes le temps de l'injection et celui de la mise à mort de l'animal.

NATHAN (1908) utilisant une solution au 100° de collargol à gros grains a confirmé les résultats de ses devanciers, mais il a d'autre part cherché à les compléter en ce qui concerne la durée de l'imprégnation. Cinq lapins ayant reçu le même jour 1 centimètre cube de la solution dans la

veine auriculaire ont été sacrifiés au bout de 2, 3, 4, 5 et 6 jours. L'imprégnation, très marquée, au bout de 24 et de 48 heures diminuait ensuite, était minime au 5^e jour et nulle au 6^e.

Les cellules de Kupffer, dit NATHAN, semblent se vider de la plus grande partie de leur collargol par l'intermédiaire des cellules hépatiques.

Sur un lapin mort huit heures après une injection de 1 cmc. de collargol au centième, les cellules hépatiques contenaient les granulations de collargol au nombre de quatre à cinq par élément. Au lieu d'être tassées en un même point, comme dans la cellule de Kupffer, elles se dispersent et sont séparées les unes des autres par de très grands espaces : tantôt, elles se rapprochent du bord adjacent à l'endothélium, tantôt elles sembleraient se rapprocher du point de contact de plusieurs cellules hépatiques, point qui coïnciderait peut-être avec l'origine d'un canalicule biliaire. En tout cas, les expériences de Gompel et Victor Henry semblent prouver d'une façon péremptoire l'élimination des granulations d'argent par voie biliaire. Ces auteurs injectaient à un chien 40 centimètres cubes d'une solution d'électrargol à 0,25 ‰ ; ils ont retrouvé cet argent au bout d'une heure quinze et de trois heures cinquante dans la bile, le sang et l'urine. L'élimination biliaire dépassait de beaucoup celle des autres milieux ; ces recherches d'argent dans la bile étaient effectuées grâce à une méthode spectrographique très compliquée dans son outillage et dans son application. »

DUHAMEL utilisant une suspension colloïdale de platine, retrouve le métal dans les cellules de Kupffer 15 minutes après l'injection. Avec les colloïdes de cuivre, de mercure, de sélénium, de

fer, de soufre, l'examen histologique reste négatif, mais l'analyse chimique confirme que les deux tiers de la substance introduite sont fixés dans le foie.

Ces réactions peuvent se produire dans le foie embryonnaire; OKKELS injectant dans les membranes chorio-allantoïdiennes de l'embryon de poulet un hydrosol de fer, ou de l'encre de Chine retrouve le fer et l'encre 10 jours après dans les cellules de Kupffer. *Higgins et Murphy*, qui viennent récemment de comparer les dispositions des cellules de Kupffer chez les petits animaux de laboratoire ont utilisé une suspension de graphite connue sous le nom d'Hydrokollag 300 depuis les études de DRINKER et CHURCHILL.

Ils ont, par cette méthode, comparé la topographie et la structure des endothéliums vasculaires chez divers mammifères. Chez le chien, ils notent, après injection intra-veineuse de leur mélange, la disparition complète des particules dans le sang après 10 à 15 minutes. Ils les retrouvent au niveau du S. R. E. En particulier, le foie, au bout de 45 minutes à 1 heure, montre des revêtements endothéliaux littéralement bourrés: il est plus rare de les retrouver au niveau des leucocytes. Par contre, on observe, en même temps, l'apparition dans le sang d'un certain nombre d'histiocytes chargés de grains et qui ont l'apparence de gros mononucléaires. Le contraste entre les éléments kupffériens et les travées hépatiques est

des plus nets. L'architecture lobulaire et l'orientation radiaire des travées sont d'ailleurs peu marquées chez le chien. Les dimensions des éléments kupffériens sont parfois considérables, atteignant le double et même le triple de celles des cellules hépatiques. Les auteurs américains soulignent *l'aspect tout différent des cellules endothéliales du type banal habituel, étroitement appliquées aux cellules hépatiques et parfois pourvues de prolongements intercellulaires par rapport aux éléments kupffériens proprement dits qui sont seuls en voie de réaction*. Ils considèrent comme très probable la transformation de ces derniers en histiocytes mis en liberté dans le courant sanguin. Les auteurs américains paraissent en somme favorables à l'individualisation des endocytes de Zimmermann et ils font des réserves sur la possibilité de classer, comme le propose PFUHL les variétés cellulaires en types de captation et type de digestion.

Le foie du chat n'offre pas de différences très marquées par rapport aux précédents. La lobulation et l'architecture radiaire des capillaires sont peu marquées. Les éléments kupffériens seraient moins nombreux. Chez le porc, la lobulation et l'orientation radiaire sont quasi-schématiques. Les éléments kupffériens sont rares et consécutivement les cellules endothéliales du type habituel semblent plus nombreuses. Le foie du rat est un objet favorable pour démontrer la localisation fréquente des éléments kupffériens au niveau de l'anasto-

mose à angle aigu entre deux capillaires (position stratégique, selon PFUHL).

HIGGINS et MURPHY soulignent les analogies entre le foie du rat et celui du lapin en ce qui concerne la disposition radiaire des capillaires. Toutefois, chez le lapin, les lobules hépatiques, de même que les cellules sont de taille légèrement inférieure. Consécutivement, les cellules de Kupffer paraissent avoir un volume plus considérable. Entre les endothéliums radiaires s'interpose une seule assise de cellules glandulaires. Chez cet animal, on peut distinguer les cellules endothéliales ordinaires des éléments kupffériens. Les premières ont une limite nette, une forme ovoïde, et une faible dimension. Les seconds sont plus larges, irréguliers et manifestent seuls des aptitudes phagocytaires. Le foie du cobaye est plus difficile à étudier en raison de l'absence de lobulation. La disposition radiaire des capillaires n'est pas aussi nette que chez le rat et le lapin, les anastomoses transversales et par suite les apparences sinusoïdales sont moins marquées. Les cellules de Kupffer sont plus rares, plus petites, ne dépassent pas ordinairement les $\frac{2}{3}$ des dimensions de la cellule hépatique. Leur apparence rappelle celle observée chez le porc. Le foie du singe rappelle celui du chien par l'absence de lobulation, la pauvreté du stroma conjonctif interlobulaire et les caractères des éléments kupffériens. Ces derniers ont des prolongements parfois très allon-

gés, ce qui donne, pour les dimensions totales de la cellule, un chiffre 4 ou 5 fois plus grand que pour les cellules hépatiques. Les auteurs soulignent en terminant que la *desquamation des éléments kuppériens leur paraît des plus douteuses* et en tout cas peu marquée, puisque leur surcharge pigmentaire s'observe encore après la troisième ou quatrième semaine qui suit l'injection.

C. — LA FONCTION MARTIALE DU FOIE
ET LA
GENÈSE DES PIGMENTS BILIAIRES.

Avant la naissance, le fer maternel est extrait au niveau de placenta et amené au foie. Il s'accumule dans ce dernier durant la période de l'hématopoïèse et diminue, comme celle-ci, vers la fin de la gestation. Chez l'enfant, la réserve hépatique de fer ainsi constituée va compenser l'insuffisance du métal dans le lait maternel ; elle touche à son minimum à deux ans pour remonter ensuite. Le fer provenant alors de l'alimentation ainsi que la destruction des globules rouges, sert à la fois à la reconstitution des hématies et aux oxydations intracellulaires. *Il est éliminé par l'urine et l'intestin et fait défaut dans les pigments biliaires proprement dits.*

Dans le foie, il est combiné aux substances organiques du cytoplasme. On distingue deux groupes de ces composés organiques du fer, selon qu'il est

décelable histologiquement (coloration au bleu de Prusse avec le ferrocyanure de potassium) ou au contraire masqué, c'est-à-dire dissimulé par son union intime avec les substances organiques.

En fait, cette distinction est relative, car en prolongeant l'action du réactif, le fer organique finit toujours par donner la réaction. On arrive ainsi, dit Roger,

« à établir d'après le temps nécessaire pour obtenir la couleur caractéristique, une hiérarchisation des produits, le fer étant plus dissimulé dans l'hématine, que dans les nucléines ferrugineuses, est encore fortement dissimulé dans la ferratine, tandis qu'il ne l'est presque plus dans la ferrine. Les composés dans lesquels le fer conserve les caractères métalliques, possèdent à un haut degré le pouvoir oxydant, or, d'après DASTRE et FLORESCO, la presque totalité du fer hépatique se trouve à l'état de ferrine. Ce pigment jouerait donc un rôle important en amorçant les oxydations qui se passent dans le foie. »

Mais, si à l'état normal, le fer est peu abondant et n'est guère décelable, il augmente dans divers états pathologiques : on le retrouve alors sous forme d'un pigment ocre brunâtre, sidérine, ou rubigine, donnant la réaction du bleu de Prusse. Toutefois, fait important, la quantité du métal peut ne pas dépasser la normale, *la différence tenant surtout à ce qu'il n'est plus dissimulé*. Cette sidérose est liée aux divers états d'hémolyse constitutionnelle ou acquise (cirrhose du foie, etc.) la dissolution du fer (hémoglobinémie) s'effectuant tantôt au niveau de la rate seule, tantôt au niveau

de la rate ou du foie, tantôt enfin dans des points divers de l'organisme.

En ce qui concerne la genèse des pigments biliaires, on se rapportera aux exposés généraux, récents, de ROGER (*Traité de Physiologie normale et pathologique*), de RICH (*Physiological Review*, 1926, t. V, p. 182) ainsi qu'à l'excellente thèse de FLORENTIN (Nancy, 1924).

« Deux théories opposées, écrit ROGER, se trouvent en présence, qui toutes deux semblent s'appuyer sur des faits intéressants. L'une suppose que le foie a la double fonction d'élaborer et d'excréter la bile ; l'autre soutient que le pigment biliaire se forme dans les tissus et même dans le sang et que le foie ne fait que le rejeter au dehors. Son rôle dans l'élimination de la bilirubine serait comparable au rôle du rein dans l'élimination de l'urée. Entre ces deux conceptions extrémistes se place l'opinion qui semble rallier aujourd'hui la plupart des physiologistes : le foie n'aurait pas le monopole de la fabrication, mais, dans les conditions normales, il formerait au moins les 4/5 de la bilirubine. »

En faveur de l'origine extra-hépatique, on peut invoquer les transformations pigmentaires locales observées dans les vieux foyers sanguins, dans les hémorragies méningées ou pleurales, au cours de l'érythème noueux, de la pneumonie, et même dans certains ictères hémolytiques liés à une fragilité globulaire.

RICH incorporant des globules rouges à des cultures *in vitro* de tissu mésenchymateux a vu que les cellules conjonctives s'emparent des glo-

bules ; simultanément on voit apparaître dans leur intérieur du pigment biliaire en même temps que se dépose un résidu ferrugineux.

Ces divers exemples de genèse locale de pigment biliaire correspondent peut-être en partie à des réactions histiocytaires d'ordre local.

« En pareil cas, écrit FLORENTIN, l'examen histologique et histochimique des produits résultant de ce processus donne en résumé tous les produits de désintégration de l'hémoglobine : l'hématoporphyrine au centre du foyer hémorragique, isomère de la bilirubine, présentant les mêmes caractéristiques chimiques et pouvant être considérée comme une bilirubine pathologique. Plus à l'extérieur, le pigment ocre ou rubigine, contenant un fer presque à l'état salin, enfin une substance périphérique non transformée qui est de l'hématine. »

En faveur de l'origine hépatique directe, on peut invoquer l'apparition des pigments biliaires dans les greffes de tissu hépatique (par exemple : dans le péritoine (études de CARNOT) ou dans les métastases de cancers épithéliaux du foie.

Chez les Amphibiens, la pigmentogenèse du foie avait été autrefois l'objet d'une importante étude d'ASVADOUROVA au laboratoire de PRENANT. Elle avait bien décrit les migrations à l'intérieur du parenchyme hépatique de certains leucocytes de la couche lymphoïde périphérique. Ils se disposent autour des vaisseaux sanguins et se chargent de granulations hématiques qui se transforment ultérieurement en pigment : l'activité

pigmentogénétique serait essentiellement réservée à la cellule lymphoïde, et parfois à la cellule endothéliale.

FLORENTIN, qui a repris la question chez la Salamandre et la Grenouille, considère que les cellules endothéliales sont capables au même degré de transformer les produits hémoglobiniques en pigment.

« Les deux cellules seraient comparables ; les cellules de Kupffer ne différeraient des cellules lymphoïdes que par leur fixité relative.

De plus, nous pensons que les grandes cellules endothéliales, qui peuvent, dans la rate des batraciens, se détacher de la paroi des sinus et émigrer dans la circulation porte, sont capables aussi de former dans le foie des îlots pigmentaires analogues à ceux qui se sont constitués *in situ* ».

En fait, la plupart des auteurs acceptent la doctrine de l'origine mixte faisant intervenir à la fois le S. R. E., en particulier les cellules de Kupffer, et les cellules glandulaires du foie. Elle résulte d'une série de recherches expérimentales poursuivies sur les animaux les plus divers. Pour nous borner aux Mammifères nous voyons MANN et MAGATH conclure que l'organisme continue à fabriquer des pigments biliaires après extirpation du foie et même de tous les viscères abdominaux. La rate et la moelle des os seraient les deux grands producteurs de bilirubine ; celle-ci serait beaucoup plus abondante dans le sang veineux issu de la

rate ou des os que dans le sang artériel. Par contre, MELCHIOR, ROSENTHAL et LICHT paraissent avoir établi le rôle prédominant, sinon exclusif, du foie lui-même. Ils comparent l'action de substances hémolysantes telles que la toluylène-diamine sur des chiens normaux ou hépatectomisés. Les premiers seuls présentent de l'ictère. Enfin, après avoir provoqué chez des chiens un ictère par toluylène-diamine, ils extirpent le foie et voient aussitôt la bilirubine diminuer. De même RICH note, que si l'on réduit la circulation à la tête et au thorax, la bilirubine n'augmente pas, même après injection d'hémoglobine ; par contre, si, à ce cycle ainsi formé, on incorpore le foie, la bilirubine augmente ; d'où la conclusion éclectique de ROGER :

« En rapprochant les recherches faites sur les animaux, et les observations recueillies sur l'homme, on arrive à conclure que, si les cellules hépatiques sont capables d'élaborer du pigment, le rôle principal semble dévolu aux cellules de Kupffer. Celles-ci se chargent constamment de grains hémoglobiques qu'elles transforment en pigment biliaire, vraisemblablement en biliverdine. Le processus est le même qu'après injection de diverses matières colorantes : les cellules de Kupffer s'en emparent et les rejettent par la bile. Mais, pour arriver par les voies biliaires, matières colorantes et pigments traversent les cellules hépatiques : elles y subissent une réduction qui les amène à l'état de chromogènes incolores, et c'est dans les voies biliaires elles-mêmes que la couleur réapparaît. En même temps, les cellules de Kupffer arrêtent les pigments qui ont été élaborés dans les autres parties de l'organisme aux dépens de l'hémoglobine et qui sont arrivés déjà à

l'état de bilirubine ou de biliverdine, ou qui sont restés à un stade antérieur de leur évolution. » Et plus loin : « Dans les conditions pathologiques, qui exagèrent le fonctionnement normal, les cellules de Kupffer se remplissent de granulations jaunes, dépourvues de fer, ne verdissent pas sous l'influence du formol ou de l'alcool aiguisé d'acide chlorhydrique. C'est un pigment imparfait qui, s'il passe dans le sang, sera uni à l'albumine et donnera une diazo-réaction retardée ; s'il passe dans les voies biliaires, il prendra des caractères du pigment normal ».

FLORENTIN, dont l'étude emprunte un intérêt particulier à la précision des méthodes histologiques utilisées, reconnaît, dans l'élaboration de la bilirubine, quatre stades successifs figurés d'ailleurs par lui dans un schéma des plus utiles :

1^{re} *étape*. — Les cellules du tissu réticulo-endothélial, et surtout les cellules de la rate agissent sur l'hémoglobine et la transforment en une série de pigments, pourvus ou dépourvus de fer, donnant généralement naissance à une petite quantité de pigment biliaire, probablement à la biliverdine. Cette dernière substance sera reprise par les cellules hépatiques. Les autres pigments seront arrêtés par les cellules de Kupffer.

2^e *étape*. — Les cellules de Kupffer, aux dépens des pigments précédents, et aux dépens de l'hémoglobine, fabriquent de la biliverdine.

3^e *étape*. — La biliverdine arrive dans les cellules hépatiques qui, par réduction, la transforment en un chromogène incolore.

4^e étape. — Le chromogène s'oxyde dans les canalicules biliaires pour former le pigment définitif, biliverdine ou bilirubine suivant les espèces animales.

Les études récentes relatives au S. R. E. ne paraissent pas avoir modifié de façon appréciable, les conclusions de l'histologiste de Nancy. Elles ont d'ailleurs mis en évidence chez certains animaux d'intéressantes relations synergiques entre le foie et la rate qui prendront peut-être un jour de l'importance dans la pathogénie de l'endothé-

FIG. 4. — En 1 (d'après Havet) : Foie de grenouille. Bouin. Hématoxyline. En haut un capillaire, au-dessous des cellules hépatiques et vers le milieu une cell. de K. chargée de grains.

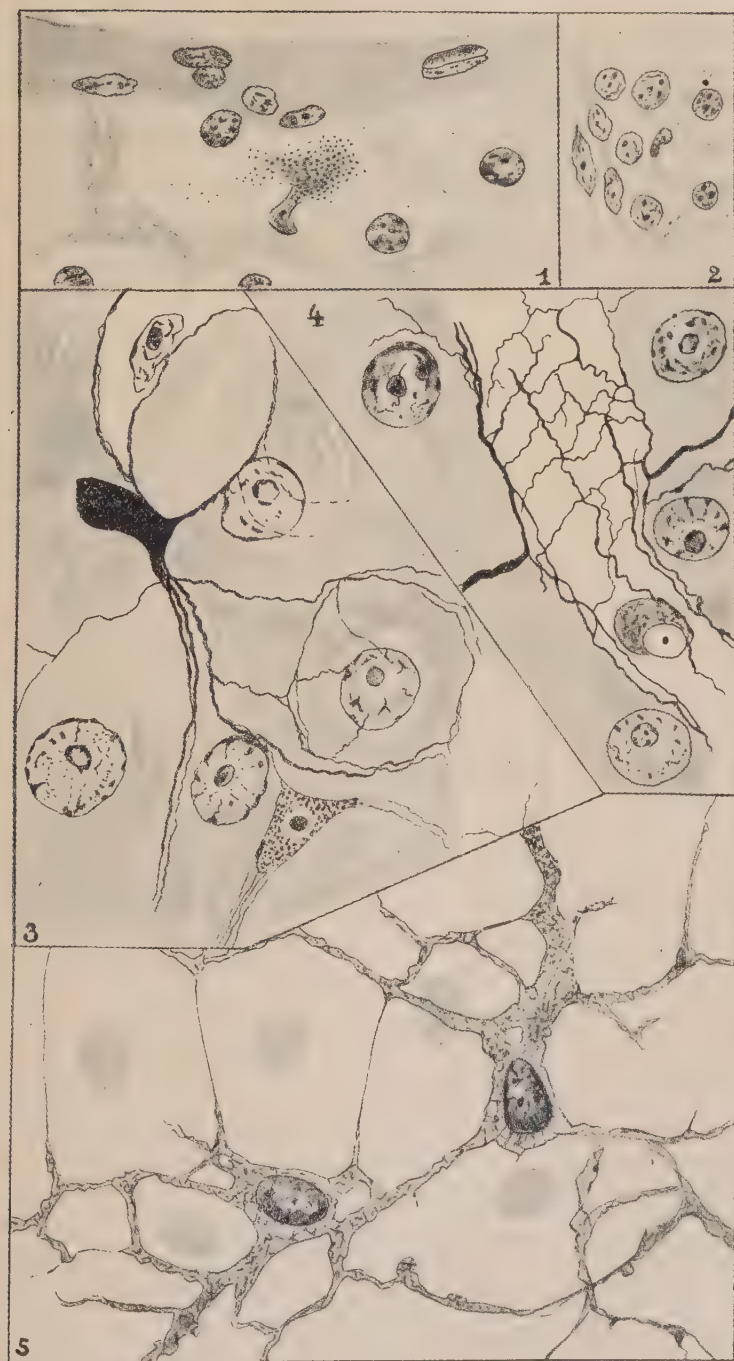
En 2 : Foie d'un très jeune embryon d'Oiseau. L'endothélium (à gauche) serait pour Havet, distinct des deux cellules de K. qui les séparent des cellules épithéliales (én clair).

En 3 : Foie de chat. Méthode d'Achucarro (Havet). Une cellule de K., parfaitement imprégnée par l'argent ammoniacal présente de nombreux faisceaux de fibrilles primaires et secondaires ; qui entourent les cellules hépatiques (les quatre noyaux vésiculeux du centre) et les capillaires (noyau allongé en haut).

En bas, une autre cell. de K., à corps étoilé mais plus clair.

En 4 : Foie de chat adulte (Havet), vaisseau capillaire en section longitudinale. Les fibrilles lui forment un manchon réticulé d'où partent également des fibrilles entourant les cellule épithéliales.

En 5, d'après Riegele. Cell. de K. imprégnées formant un réseau avec prolongements entre les cell. épithéliales. Les noyaux de ces derniers sont en gris.



liome hépatique. Ainsi NISHIKAWA et TAKAGI, après splenectomie sur le rat, observent chez les animaux survivants (nombreux décès dans les trois premières semaines) une forte dilatation des capillaires du foie avec hémolyse abondante et dépôt de pigment ferrugineux dans les cellules de Kupffer. Lorsque la survie se prolonge, on voit se développer dans le foie, dans le courant du troisième ou du quatrième mois, un tissu analogue au tissu splénique et exerçant une action de suppléance. A partir de ce moment, le rôle phagocytaire des cellules de Kupffer diminue. En résumé, il est permis de conclure de cet ensemble de recherches que les cellules de Kupffer *ont un double rôle : d'une part, elles élaborent un pigment biliaire plus ou moins typique aux dépens de l'hémoglobine ; d'autre part, elles arrêtent ou modifient les diverses variétés de pigments élaborés par les autres organes aux dépens du sang.*

L'infiltration pigmentaire pathologique diffuse est plus ou moins marquée, accompagnée ou non de cirrhose vraie ; elle se traduit en clinique par des syndromes divers dont le diabète bronzé est l'expression la plus complète ; dans sa forme pure la plus simple elle constitue (l'hémochromatose des auteurs anglais et américains).

Dans cette dernière affection, on trouve l'hémosidérine et d'autres pigments non seulement dans le S. R. E. (foie, rate, ganglions) mais dans la peau et les parenchymes divers (reins, poumons, etc.).

En pathologie humaine, elle résulterait suivant MALLORY, d'intoxication par le cuivre, opinion contestée par d'autres. L'importante étude critique de Sol ROSENTHAL (1931) montre que *cette lésion peut conduire à l'épithélioma du foie* et souligne d'autre part l'état variable des cellules de Kupffer. Alors que les éléments épithéliaux glandulaires sont toujours imprégnés de pigment, les cellules de Kupffer en restent dépourvues au centre du lobule mais celles de la périphérie en sont bourrées. En somme, la cellule de Kupffer n'est ici infiltrée que consécutivement à la surcharge glandulaire. Les modalités d'imprégnations par le composé ferrugineux font l'objet de divergences. A l'état normal, les sels de fer et en particulier leurs suspensions colloïdales sont emmagasinés dans les cellules de Kupffer et n'infiltrant les cellules glandulaires que dans le cas d'extrême abondance. Ici, ROSSLE a montré que les éléments kupffériens, en particulier dans le centre du lobule, restent longtemps intacts, c'est seulement après surcharge complète et cytolyse dégénérative de la travée épithéliale qu'ils prennent eux-mêmes le pigment. Le mécanisme même de cette surcharge pigmentaire liée à l'hémolyse reste discuté.

ROSSLE pense que les cellules hépatiques peuvent détruire les globules rouges ; selon EPPINGER cette érythrophagie épithéliale impliquerait d'abord une insuffisance fonctionnelle mécanique ou physiologique de la membrane filtrante kupfférienne. En

fait l'anémie et l'hémolyse sont loin d'accompagner tous les cas d'hémochromatose. Il faudrait donc selon ROSENTHAL rechercher un autre mécanisme pour ce processus dans lequel l'organisme renferme de 20 à 100 fois plus de fer qu'à l'état normal et peut-être le facteur essentiel est-il un arrêt de l'excrétion quotidienne du métal (fèces, urine, bile, etc..) dont les voies ont été envisagées plus haut. Mêmes divergences au sujet de l'accumulation du cuivre ; MALLORY lui attribuant un rôle important depuis qu'il a réussi (lapin, singe) à reproduire les lésions en le mélangeant aux aliments. Mais d'autres auteurs ont échoué ou n'ont pas retrouvé ses résultats. D'autre part ces difficultés d'interprétation au sujet de l'hamosidérine se retrouvent à propos du second pigment, l'hémofuchsine. Elle n'aurait pas de fer selon certains auteurs, mais on l'y retrouverait selon d'autres. Sa répartition est beaucoup plus diffuse que celle de l'hémosidérine et n'accompagne pas nécessairement cette dernière. En définitive, selon ROSENTHAL l'hémochromatose serait liée à la disparition des aptitudes glandulaires hépatiques, à la réduction des sels ferreux en sels ferriques, ces derniers étant les seuls assimilables comme on le sait. Cette insuffisance des cellules épithéliales provoquant à la longue leur lésion dégénérative entraîne des réactions phagocytaires des cellules de Kupffer en même temps que des histiocytes et fibroblastes de l'espace porte ; le centre du lobule échapperait long-

temps à cette surcharge toxique. Cette cirrhose périportale déclencherait un processus anormal de

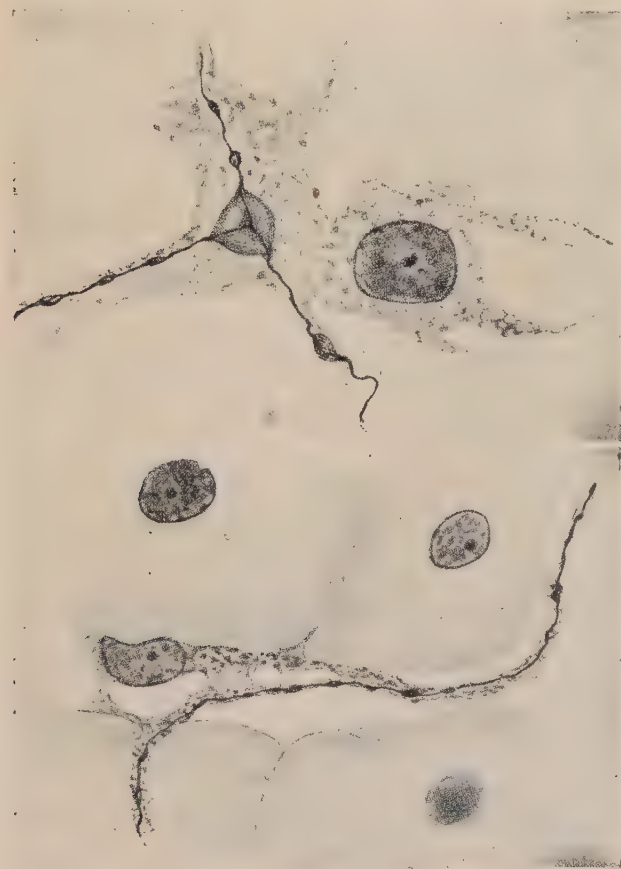


FIG. 5. — Empruntée à Riegele (*Zeitschr. für Zellforsch.*, 1932).

En haut : Cell. de K. traversée par un cylindrax avec nodules de Remak. Lapin. Imprégnation au Bielschowsky.

En bas : *Id.* Même technique. Rapports d'un cylindrax avec le syncytium kupfférien.

régénérations conduisant à l'épithélioma. D'autre part cette libération prolongée de quantités con-

sidérables de métal entraîne secondairement une infiltration de la rate, du pancréas, des ganglions lymphatiques du voisinage, ainsi que de l'abdomen et même du médiastin. En résumé on voit qu'ici *la cellule de Kupffer paraît jouer un rôle prédominant, plus important que celui des autres segments du S. R. E.*

D. — RÉACTIONS ANTIBACTÉRIENNES
ET ANTITOXIQUES.

Elles ont été observées depuis longtemps. La cellule de Kupffer phagocyte les microbes les plus divers : streptocoque, lèpre, rouget du porc, tuberculose, l'hématozoaire du paludisme, etc.

Parmi les études faites sur ce point, mentionnons celles de WERIGO sur la bactériémie charbonneuse. Il a observé l'apparition de formes intermédiaires entre la cellule endothéliale habituelle et les macrophages volumineux contenant jusqu'à dix noyaux.

« Les macrophages hépatiques, dit-il, englobent souvent plus ou moins de leucocytes, qui sont tantôt vides, tantôt remplis des bactéries englobées. L'englobement des leucocytes est, dans la plupart des cas, tout à fait complet, de telle sorte que les leucocytes sont entourés par le protoplasma des macrophages ; ce qui est bien plus visible parce que le protoplasma des macrophages se colore beaucoup mieux que celui des leucocytes ».

WERIGO, après avoir injecté sa culture de bactériidies charbonneuses dans la veine auriculaire sacrifiait, ces animaux à des intervalles variables : « 2 minutes $1/2$, 5 minutes, 7 $1/2$, 10, 15, 20, 40 minutes, puis d'heure en heure de 1 heure à 18 heures. Déjà, au bout de 2 minutes $1/2$, les bactériidies remplissent les cellules de Kupffer, leur nombre moyen par champ est de 10 environ ; ce chiffre augmente rapidement jusqu'à 7 minutes $1/2$ où il arrive à 48, pour retomber à 20 à la dixième minute. Ce nombre décroît rapidement jusqu'à la quatrième heure où il ne dépasse pas trois ou quatre. Les bactériidies se rencontrent à des états très différents suivant le temps considéré. A côté de bactéries tout à fait normales, nous en trouvons d'autres qui, en conservant encore leur forme, présentent quelques anomalies ; tantôt elles sont plus ou moins amincies ou raccourcies, tantôt leurs contours et leur coloration sont plus ou moins irréguliers (bactéries en voie de dégénérescence) enfin, nous trouvons des bactéries complètement dégénérées. En comparant la quantité totale de bactéries qu'on trouve pendant ce stade (0,8 bactéries sur 10 champs de vision) avec la quantité maxima que nous avons trouvée sept minutes et demie après l'injection (43 bactéries sur 10 champs de vision) nous pouvons évaluer facilement que, pendant 11 heures de séjour des bactéries dans le foie, il ne reste à l'état normal que 1,25 % de leur nombre primitif ».

WERIGO a d'autre part comparé le pouvoir bactériopexique de la cellule de Kupffer avec celui des leucocytes. Ainsi, dix minutes après l'injection, sur cent bactéries englobées, quatre-vingt-seize sont renfermées dans la cellule endothéliale, treize seulement dans les phagocytes. A ce même moment, si l'on tient compte de l'état de dégénération des bactéries, les chiffres sont les suivants :

sur 100 bactéries :

13 bactéries normales : 6 pour les cellules de Kupffer, 7 pour les leucocytes.

36 en voie de dégénérescence : 21 pour les cellules de Kupffer, 15 pour les leucocytes.

51 bactéries totalement dégénérées : 33 pour les cellules de Kupffer, 18 pour les leucocytes ».

L'action sur le colibacille fut étudiée par LEMAIRE qui l'a vu disparaître de la circulation générale 2 heures après son injection. On le retrouve alors dans le foie d'où il disparaît au bout de quatre heures. LEMAIRE pense que les bacilles sont saisis uniquement par les cellules endothéliales, car, dans d'autres expériences, après injection intrapéritonéale, ce même colibacille est respecté par les leucocytes. Les coupes montrent d'ailleurs une absence totale de phagocytose de la part des leucocytes et par contre une réaction très marquée des

cellules endothéliales. NATHAN concluait de cette série d'expériences que le mécanisme de l'action bactériopexique variait suivant l'agent pathogène et suivant l'espèce animale. Dans certains cas, cellules de Kupffer et phagocytes réagissent de concert ; dans d'autres, la réaction reste élective, soit kupfférienne, soit leucocytaire. Roger note que pour la démonstration de ce rôle des éléments endothéliaux :

« il faut employer des cultures de virulence moyenne ou bien, il faut diluer considérablement les cultures très actives. Cette dernière méthode donne d'excellents résultats avec la bactériodie charbonneuse. Sept lapins inoculés par les veines périphériques sont morts en un laps de temps qui a varié de 38 à 72 heures. Sur 13 animaux inoculés par la veine porte, trois seulement ont succombé. Le foie joue donc un rôle important dans la protection de l'organisme. Dans un cas une dose de 0 millimètre cube 125, soit 1/8 de millimètre cube injectée par une veine périphérique, tua un lapin de 2.345 grammes en 38 heures. Une dose de 8 millimètres cubes introduite par une branche de la veine porte fut incapable de faire périr un lapin de 1.915 grammes. Autrement dit, une quantité de bacilles 64 fois supérieure à celle qui tue par les veines périphériques a été complètement annihilée par le foie. »

Tuberculose.

Nombreuses études dans lesquelles l'origine des cellules géantes a été particulièrement discutée. Les uns rapportent leur origine aux endothéliums seuls, les autres admettent que les divers éléments

du foie peuvent y participer. La première opinion semble bien avoir été confirmée. NATHAN a comparé chez le lapin l'action des bacilles eux-mêmes, de la tuberculine, de l'éthéro-bacilline et des acides gras. Ces derniers suffisent à provoquer la néoformation des cellules de Kupffer sous forme typique ou plasmodiale. NATHAN insiste à ce propos sur l'existence de nappes fibro-blastiques dont l'origine kupfférienne est attestée en particulier par les inclusions de collargol après injection.

Après éthéro-bacilline, on observe facilement la série des formes réactionnelles conduisant à la cellule géante. La travée hépatique reste toujours indemne. Après injection de tuberculine, et surtout de bacilles, on observe des nodules résultant de la confluence des cellules géantes. Même action destructive en ce qui concerne les protozoaires ; LEVADITI a montré que les tréponèmes qui résistent au contact de l'arsénol-benzol meurent rapidement dès qu'on ajoute un peu de bouillie hépatique. Nous avons retenu seulement les exemples précédents car il serait trop long d'énumérer tous les agents microbiens déclenchant une réaction plus ou moins marquée de l'endothélium vasculaire. Notons l'intérêt de la méthode de circulation artificielle utilisée par MANNOARING, FRITSCHER et COE pour comparer le pouvoir bactériopexique des divers organes. Après passage du staphylocoque, ils trouvent chez le chien une fixation inégale des microbes circulants : 0,5 % au cerveau,

4 dans l'intestin, 6 dans le poumon, 60 dans la rate, 80 dans le foie. Ce dernier fixe 40 % des colibacilles et 25 % des bacilles du charbon. Si on ajoute au liquide circulant dans le foie une trace de sérum d'un animal immunisé, la presque totalité des microbes sont fixés. Toutefois, ce processus général comporte des variations et même des exceptions, qui sont encore plus marquées lorsqu'on envisage non pas les bacilles, mais les toxines proprement dites. Ces dernières ne sont pas toujours inégalement neutralisées (par exemple, action faible sur les toxines diphtériques, pneumobacillaires). Parfois même, l'action des toxines se trouve renforcée (toxine typhique, dans certains cas). En somme, il règne dans ce domaine des divergences assez grandes, suivant les techniques et même les expérimentateurs. En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, d'origine toxi-infectieuse, l'opinion des expérimentateurs a évolué parallèlement aux progrès de nos connaissances sur le S. R. E. L'action phagocytaire indéniable des cellules endothéliales sur les microbes ou les leucocytes doit être complétée, selon certains auteurs, par l'intervention d'autres facteurs dans lesquels la cellule hépatique elle-même pourrait jouer un rôle. Par exemple, pour TILLMANT, l'action du foie est due à des lipoides qu'il a réussi à extraire par l'éther chez le cobaye par exemple, 5 à 10 gouttes d'une suspension colloïdale à 1/100 suffisent pour sauver les animaux, alors que les témoins meurent en

2 jours. De même, en traitant par le chloroforme du foie desséché et pulvérisé, TURO obtient un extrait qui lyse rapidement la bactérie charbonneuse.

JONES a spécialement étudié la question des agglutinines hépatiques dans le hog-choléra. Une fois produites dans la glande, elles la quittent peu à peu pour passer dans le sang.

Substances toxiques d'origines diverses.

Elles sont, d'une façon générale, fixées par le foie sans qu'on puisse toujours préciser avec exactitude le rôle respectif de l'endothélium et de la cellule hépatique. Par exemple, dans le cas de l'adrénaline, de l'insuline, de la strychnine, des toxines intestinales (mytilo-toxines des coquillages, etc). NATHAN a étudié l'action de l'absinthe en inhalations chez le lapin. Les dispositions histologiques rappelleraient celles de l'intoxication pyocyanique. (Nombreuses cellules de Kupffer et quelques cellules géantes). La nicotine et l'ergotinine données par voie veineuse périphérique ou portale ne lui ont montré par contre aucune action sur l'endothélium.

Conclusions.

Parmi les études que nous venons d'énumérer, certaines, surtout les anciennes, envisageaient iso-

lément les réactions de l'endothélium hépatique, mais on a reconnu depuis qu'elles se retrouvaient dans d'autres parties du système endothélio-vasculaire (selon MALLORY FOOT et MAC JUNKIN, etc.), ou du S. R. E. seul (selon MAXIMOW, ASCHOFF, etc.). Les nodules élémentaires de la tuberculose avec ses cellules géantes se développent d'une façon homologue dans le foie, la rate et les poumons, les ganglions, aux dépens tantôt de l'endothélium vasculaire lui-même soit des leucocytes d'origine endothéliale selon MALLORY. L'encre de Chine, selon FOOT, est un révélateur spécifique des réactions fonctionnelles des capillaires endothéliaux. Toutefois, la majorité, des auteurs *contestent les uns cette unité fonctionnelle des endothéliums qui ne seraient actifs selon eux que dans le S. R. E., les autres leur rôle exclusif dans la formation de cellules géantes.* Certains font intervenir ici les monocytes (en particulier SABIN, DOAN, et CUNNINGHAM). En faveur de l'origine purement endothéliale de ces réactions hépatiques d'origine toxico-infectieuse ou parasitaire, on a souligné qu'elles se retrouvent plus ou moins marquées dans les endothéliums vasculaires en général (études sur le typhus pourpré des Montagnes Rocheuses, sur la fièvre typhoïde, la fièvre des tranchées, la rougeole). Toutefois, ici la mobilisation et l'action phagocytaire restent contestées. En somme dans le mécanisme de la défense antibactérienne et anti-toxique et en particulier l'élaboration

d'anticorps, il semble bien comme on y reviendra plus loin que la cellule de Kupffer ne puisse guère être envisagée isolément, si on en juge par les résultats de la splénectomie ou du blocage du S. R. E. par le collargol ou le bleu trypan, qui entraînent une atténuation des réactions d'immunité ou de défense.

E. — MÉTABOLISME DES LIPOIDES.

Etats divers d'hypercholesterinémie. Les réactions synergiques encore plus nettes ici, en particulier avec la rate, seront précisées plus loin à propos du S. R. E.

F. — INFLAMMATIONS.

Série d'études récentes faites de point de vue divers. MALYSCHÉW (1927) ; BUNGELER et WALD (1928), GERLACH (1928), BIEBL (1929). En particulier dans des lésions aseptiques [traumatismes, cautérisations, etc], la réaction des cellules de Kupffer a été minutieusement suivie non seulement dans la phase initiale de résorption, mais à celle de cicatrisation. Leur transformation en granulocytes, décrite par MALYSCHÉW a été généralement contestée.

G. — CIRRHOSSES.

La participation de l'endothélium^{*} hépatique aux lésions est plus ou moins marquée suivant les variétés histologiques. Au sujet du rôle pathogénique qu'il peut jouer dans les premiers stades les opinions des auteurs ont suivi les variations de la technique histo-pathologique ; l'application des méthodes d'étude du chondriome aux premiers stades des cirrhoses spontanées ou expérimentales (faite en particulier en France par MARTIN et FIESSINGER) avait d'abord conduit à penser que les altérations des éléments glandulaires précédaient et probablement préparaient les réactions hyperplasiques des éléments kupffériens ou fibroblastiques, ou celles de la trame elle-même (réticulose). Cette opinion a été ensuite reconnue comme trop absolue par FIESSINGER lui-même ; nous renvoyons sur ce point à son rapport de 1929 (in *Ann. d'Anat. Path.*) présenté à la Société anatomique à l'occasion d'une discussion générale sur les cirrhoses (1). L'étude détaillée de ce processus

(1) Dans cette discussion sur les cirrhoses il faut noter entre autres remarques importantes : a) celles du professeur ASKANAZY de Genève, sur la fragilité de la distinction entre cirrhose atrophique et hypertrophique ; b) celle du professeur MEYENBURG de Zurich sur l'accumulation des métaux, en particulier du cuivre dans les organes de certains cirrhotiques, ce dernier fait particulièrement favorable au rôle du S. R. E.; c) celles d'OBERLING sur la nécessité d'une distinction entre la sclérose et la cirrhose proprement dite qui comporte un ensemble de processus les uns dégénératifs, les autres hyperplasiques.

dans les diverses variétés de cirrhoses ne saurait trouver place ici et nous nous bornons à souligner les deux points importants du débat :

1^o *Rôle pathogénique initial ou prédominant des cellules de Kupffer et du S. R. E.* — En dehors même des précisions que peut apporter l'anatomie pathologique EPPINGER avait admis comme processus initial dans la genèse des cirrhoses un trouble de l'hémolyse avec surcharge pigmentaire du S. R. E., des cellules de Kupffer et des macrophages. *La lésion consécutive de la cellule de Kupffer entraînerait à la longue l'apparition du tissu fibreux.* Cette notion générale trouverait sa confirmation dans les études expérimentales récentes de GYE et PURDY (1921-1924) qui ont obtenu chez divers mammifères, à l'aide de silice colloïdale, en ingestion ou en injection des lésions dégénératives de divers organes; dans le foie ces lésions sont toujours précédées d'une hyperplasie d'abord localisée aux endothéliums (vacuolisation, hyperplasie, mitoses, desquamations, etc..) et secondairement s'effectuerait une fibrose périvasculaire refoulant et isolant les cellules hépatiques, celles-ci ne présentant que tardivement des lésions dégénératives liées soit à un facteur mécanique soit à un facteur trophique (insuffisance kupfférienne).

2^o *Origine de la réticulose périvasculaire.* — Si les recherches précédentes contredisent l'hypothèse de l'origine glandulaire de la cirrhose, le

mécanisme même de cette réticulose initiale continue d'être discuté. On retrouve ici les divergences déjà notées en histologie normale. Cette sclérose péricellulaire a été étudiée par les méthodes les plus diverses, aussi bien celles de coloration des fibrilles conjonctives que celles d'imprégnation au nitrate d'argent de la réticuline. Mais elles ne permettent pas d'établir la constitution chimique du réticulum grillagé. Pour KUPFFER et OPPEL c'est de l'élastine, pour FRAENKEL et VON EBNER une substance collagène ; pour MALL et SCHUMPKOFF il s'agit d'un réticulum de nature spéciale. *Actuellement on paraît s'accorder à en faire une réticulose précollagène.* Lorsque fut introduite par NAGEOTTE la notion fondamentale de métaphor- phisme dans la genèse des fibres conjonctives, FIES- SINGER fut un des premiers à l'appliquer à l'étude des premiers stades de la cirrhose, mais il a modifié son opinion initiale sur ce point et sur d'autres comme le montre la citation suivante de son rap- port (page 906, *Ann. d'Anatomie Pathologique*).

« Nous nous sommes donc trompés quand avec Maurice WOLFF nous avons parlé de la gélification en nappe du milieu intérieur. D'abord il n'y a pas de nappe et la gélifi- cation ne consiste que dans l'augmentation de la fibre grillagée. La carence des méthodes colorantes est la cause de ces conceptions erronées ; en poussant l'analyse plus à fond avec les coupes préparées aux imprégnations argentiques on s'aperçoit qu'il y a moins néoformation fibreuse qu'épaississement de la fibrille préexistante. La nature vraie des fibrilles de réticuline est, à notre avis,

péremptoirement démontrée par les expériences de NAGEOTTE. Dans le tissu graisseux il montre les faisceaux collagènes se continuant sans transition avec la réticuline ; nous-mêmes, sur des coupes de cirrhose humaine, avons pu constater partout la continuité entre les deux substances. NAGEOTTE invoque deux causes à l'absence de coloration de la réticuline par les colorants du collagène : la trop grande finesse des fibrilles réticulées d'une part : de l'autre leur accollement à des cellules dont le protoplasme masque en partie, sinon totalement leur coloration. Que le calibre des fibrilles soit augmenté pathologiquement, que par suite de dégénérescences le protoplasma des cellules s'éclaircisse ou même disparaisse, alors la coloration de la réticuline apparaît. Quoi qu'il en soit la substance colorée et la substance imprégnée sont bien toutes deux de même nature : réticuline et collagène semblent être la même substance mais sous des aspects physiques différents. »

Et plus loin :

« Si, entre la cellule de Kupffer et la cellule hépatique, la fibrille d'OPPEL traduit son altération surtout par un épaississement, entre les cellules hépatiques des travées il y a vraiment développement de réticuline.

Chez les animaux intoxiqués la réticulose diffuse est manifeste du vingt-cinquième au trente-cinquième jour. Il faut admettre devant des faits incontestables prouvés par les techniques minutieuses, que la réticulose peut, par extension progressive et diffuse, se développer autour de cellules saines en apparence. Nous sommes d'autant plus affirmatifs à ce sujet que notre opinion actuelle est en désaccord avec ce que l'un de nous, comme plus tard MARTIN, avait cru pouvoir affirmer en se basant sur des épreuves seulement colorantes, à savoir que la sclérose péri-cellulaire était surtout manifeste au voisinage des cellules dégénérées. Il nous semble, après l'étude de la réticuline par des imprégnations métalliques, que la réticulose déclenchée au voisinage de l'espace porte, au foyer

primitif des lésions, s'étend « en tache d'huile » dans tout le lobule hépatique, même dans les régions saines. Cette réticulose est faite de collagène à condensation progressive, elle longe le sinusoiide, puis segmente la travée, pouvant, dans un resserrement de plus en plus marqué, étouffer la cellule qui entre alors en dégénérescence secondaire. »

Parmi les études sur les cirrhoses apportées depuis cette discussion il faut donner une mention spéciale à celles du professeur MALLORY et de ses collaborateurs : MAC-MAHON, LAWRENCE et MADDOCK (*Ann. J. of. Path.* 1929 V.) qui ont obtenu expérimentalement la cirrhose par obstruction des voies biliaires. Ces auteurs soulignent dans leur description de cette cirrhose humaine chez l'adulte les modifications des cellules de Kupffer, elles sont augmentées de nombre, en particulier au centre du lobule et gonflées de pigment biliaire.

Tout récemment, FIESSINGER (*Ann. d'An. Pathol.*, février 1933) a repris l'étude des premiers stades de cette réticulose hépatique après autolyse traumatique de la rate. Il développe les considérations précédemment reproduites et insiste sur son apparition par poussées successives.

On se reportera pour l'étude anatomo-clinique générale des cirrhoses à l'article de VILLARET [*Traité de Médecine de Vidal*] et pour leur histopathologie, à celui du *Manuel allemand d'Histopathologie de Henke-Lubarsch*, rédigé par ROSSLE.

APPENDICE

NOTES ET REMARQUES SUR QUELQUES POINTS PARTICULIERS.

I. — *Le noyau des cellules de K.*

Ordinairement plus grand et plus clair que ceux de la paroi endothéliale non différenciée, même parfois que ceux des cellules hépatiques ; leur forme est variable comme celle de la cellule de K. ; on en trouve parfois de réniformes. HAVET est certainement dans l'erreur lorsqu'il écrit que les noyaux sont toujours à contours irréguliers est comme ratatinés et PFUHL peut ainsi lui reprocher de s'être laissé tromper par des noyaux phagocytés en voie de karyolyse. La présence, souvent observée, de deux ou plusieurs noyaux paraît liée à un fonctionnement intensif (phagocytose). NATHAN a depuis longtemps décrit et figuré l'hypertrophie, suivie de la fusion de cellules de K. voisines, mais à cette époque la constitution syncytiale n'avait pas été mise en évidence.

II. — *Variétés topographiques des cellules de K.*

PFUHL a bien montré qu'il n'y a pas une forme typique ou constante des cellules de K. mais de simples variations fonctionnelles surtout liées de la macrophagie. Il décrit ainsi une position de captation et une position de digestion. Dans la seconde : les cellules bourrées de substances phagocytes occupent une partie abritée de la paroi vasculaire. Dans la première, il existe deux variétés distinctes suivant qu'on envisage les capillaires du centre du lobule ou ceux de la périphérie. Ces derniers montrent admirablement la position de prédilection (captation) au niveau des éperons de bifurcation vasculaire et

à contre-courant, le corps cellulaire baignant largement dans le sang et rétrécissant la lumière.

III. — *Cytoplasme et pseudopodes.*

La configuration des cellules de K. est liée non seulement à leur état fonctionnel, mais encore aux facteurs mécaniques de la circulation hépatique. ZIMMERMANN et PFUHL ont souligné ce fait et mis en garde contre les artefacts qui peuvent en résulter. L'identification des cellules étoilées est rendue très difficile, voire même impossible par les éléments sanguins qui viennent s'accoler à la paroi des capillaires lorsque ces derniers se vident. Il faut, sur les animaux utilisés, s'en débarrasser en injectant d'abord par la veine porte, une solution isotonique, puis immédiatement après le liquide fixateur.

PFUHL souligne la constitution homogène du cytoplasme et l'absence complète d'exoplasme densifié. L'encre de Chine, en injections, est indispensable pour révéler les prolongements pseudopodiques et intercellulaires.

IV. — *Individualité et mode de régénération.*

Dans la conception de ZIMMERMANN les cellules de K. (endocytes) représentent des éléments définitivement différenciés et stables offrant des limites nettes vis-à-vis du tube endothélial. En fait, par les méthodes à l'argent, il n'a pas réussi à mettre en évidence les limites cellulaires; PONFICK, KUPFFER et bien d'autres y avaient également échoué; c'est seulement à l'aide de la méthode Golgikopsch qu'il a pu voir des éléments isolés; PFUHL souligne que sur son matériel fixé à l'état vivant, il n'a jamais pu, même par les méthodes les plus favorables, observer des limites cellulaires. Il conclut donc, d'accord avec KUPFFER, SCHILLING, ASCHOFF, etc..., que les cellules de K. « représentent des parties morphologiquement et biologiquement différenciées de plasmodium endothélial »;

« elles occupent dans le réseau capillaire des places qui
« conviennent le mieux à leurs fonctions respectives ;
« c'est peut-être là la cause de leur différenciation. Si cette
« hypothèse est exacte, les parties non différenciées du
« plasmodium devraient pouvoir se transformer en cel-
« lules étoilées, une fois réalisées les conditions favorables ». A
Ainsi, s'expliquerait l'absence complète de multiplications
directe ou indirecte dans les cellules de K. Certains
auteurs toutefois les signalent, mais selon PRUHL, ils ont
dû être induits en erreur par les noyaux de leucocytes
phagocytés ; d'autre part, les apparences d'amitose ne
sont pas démonstratives ; il ajoute, ce qui est un argu-
ment théorique, que la différenciation spéciale des cel-
lules de K n'est guère compatible avec leur mitose.

V. — *Rapports du syncytium kupfférien
et des fibres nerveuses.*

Importante étude de RIEGELE mettant en évidence des
connexions plus étroites qu'on ne l'avait cru jusqu'ici
entre les cylindraxes et les éléments fonctionnels du
S. R. E., foie, rate, surrénale. Il a utilisé la méthode de
BIELCHOWSKY qui outre sa valeur spécifique pour les
cylindraxes, donne des images très intéressantes sur les
cellules de K. et les endothéliums vasculaires en géné-
ral ; il confirme à ce propos l'existence de formes de
transition entre ces derniers à cytoplasme à très fines
granulations et les cellules de K. à inclusions variables
et plus volumineuses ; il insiste sur les connexions du
cylindraxe avec les corps cellulaires pour l'endothélium
surrénal, comme pour le S. R. E. kupfférien et spléni-
que. Ces derniers éléments tiendraient ici la place des
cellules de Schwann (névroglie périphérique) dont il croit
pouvoir affirmer l'absence ; le S. R. E. apporterait ainsi
un exemple nouveau à rapprocher de ceux déjà signalés
(Boeke pour les cellules conjonctives de la peau, d'autres
pour les terminaisons nerveuses dans l'urètre) établissant

que les cellules de Schwann peuvent manquer ou être remplacées dans leurs éléments trophiques par des éléments mésenchymateux.

L'intérêt de ces faits est considérable, aussi bien pour les problèmes morphologiques relatifs aux cellules de Schwann que pour la physiopathologie du S. R. E. ; RIEGELE note à ce propos que la variabilité des rapports des cylindraxes avec les cellules de K. serait liée à l'amiboïsme de ces dernières, spécialement mise en évidence par PFUHL; il reconnaît n'avoir pu jusqu'ici mettre en évidence les caractères cytologiques distinctifs entre les cellules de K. à cylindraxes inclus et les autres, il conclut en proposant de considérer les cellules de K. comme un plasmode directeur des réseaux nerveux dans le foie. Cette fonction neurotrophique spéciale du S. R. E. n'avait pas encore été jusqu'ici envisagée et mériterait d'attirer l'attention des physiologistes comme des cliniciens; RIEGELE invoque spécialement à l'appui de cette doctrine la fréquence des renflements nodulaires de Remak dans des zones kupffériennes particulièrement riches en cytoplasme (fig. 5).

VI. — *Contractilité des endothéliums et des péricytes en général.*

Jusqu'à ces dernières années, on n'avait pu réussir à mettre en évidence des fibrilles contractiles dans les péricytes (dont les cellules de Rouget ne sont qu'une variété); récemment BENSLEY et VIMTRUP (1928) ont réussi à découvrir dans la paroi des capillaires des fibres très fines. qui sont les myo-fibrilles des péricytes; mais d'autres auteurs objectent qu'il s'agit plutôt de fibrilles développées autour des péricytes ou même à l'intérieur de fibroblastes (tonofibrilles de Maximow, fibrogliose de Mallory); enfin, certains admettent des transitions entre les fibres musculaires lisses des artérioles et les péricytes des capillaires. Selon PFUHL, il n'est nullement

établi que tous les capillaires possèdent des péricytes.

D'autre part, DEL RIO HORTEGA a observé de fines fibrilles dans les endothéliums eux-mêmes ; ces deux ordres de faits contrediraient l'opinion de S. MAYER (1902) selon laquelle il ne saurait être question de muscularisation des capillaires.

VII

Les gaines lymphatiques péricapillaires du foie sont formellement contestées par HERING et SIMPSON, il s'agit d'après eux de cavités de rétraction dues à l'autolyse cadavérique au cours de laquelle les parois endothéliales se décollent des cellules hépatiques ; PFUHL sur du matériel expérimental traité préalablement par des injections retrouve ces mêmes apparences et les rattache à la rupture des parois vasculaires fragiles par l'injection sous pression et remarque que la pression intra-capillaire normalement basse n'exige pas un renforcement des parois. A l'état normal, celles-ci sont continues et ne laissent pas passer l'encre de Chine.

VIII. — *Hyperplasie compensatrice vis-à-vis du S. R. E.*

La multiplication des cellules de K. a été constatée par KRUMBHAAR et MOSSER sur les animaux splénectomisés et elle s'effectuait rapidement.

IX

Après transfusion sanguine entre espèces différentes la phagocytose des hématies est très marquée au niveau des cellules de K. ; elle a été étudiée par SCRAMLICK et HOELLER (poulet à cobaye).

X

Dans les septicémies à streptocoques, LOUROS a distingué les trois degrés suivants dans la réaction des cellules de K.

- a) Pas d'hypertrophie apparente, mais coloration plus foncée des noyaux.
- b) Volume augmenté, macrophagie de microbes et d'éléments nucléaires divers : polynucléaires, lymphocytes, etc.
- c) Enorme hypertrophie, cellules géantes paraissant issues d'une fusion secondaire ; ce stade inconstant paraît correspondre aux infections à évolution lente dans lesquelles la résistance de l'organisme est maxima : au contraire, dans les cas à mort rapide les réactions 2 et 1 peuvent elles-mêmes manquer, le foie et la rate présentent simplement des lésions graves de nécrose ; c'est sur des faits de cet ordre que s'appuient les thérapeutiques stimulantes proposées par certains auteurs.

XI. — *Desquamation et mobilisation des cellules de K.*

Elles sont plus marquées que pour l'endothélium vasculaire en général, c'est parce qu'elles représentent, selon PFUHL, des monocytes doués de mouvements amiboïdes ; (SABIN et ses collaborateurs préfèrent ici le terme de clasmatoocyte). Leur décollement est plus rapide après coloration vitale et dans les foies pathologique ; PFUHL, après des chocs violents, a réussi à faire disparaître toutes les cellules de K. de la périphérie du lobule, mais quand il laissait s'écouler 24 h. entre le choc et la mort de l'animal, il les trouvait partout reconstituées.

XII

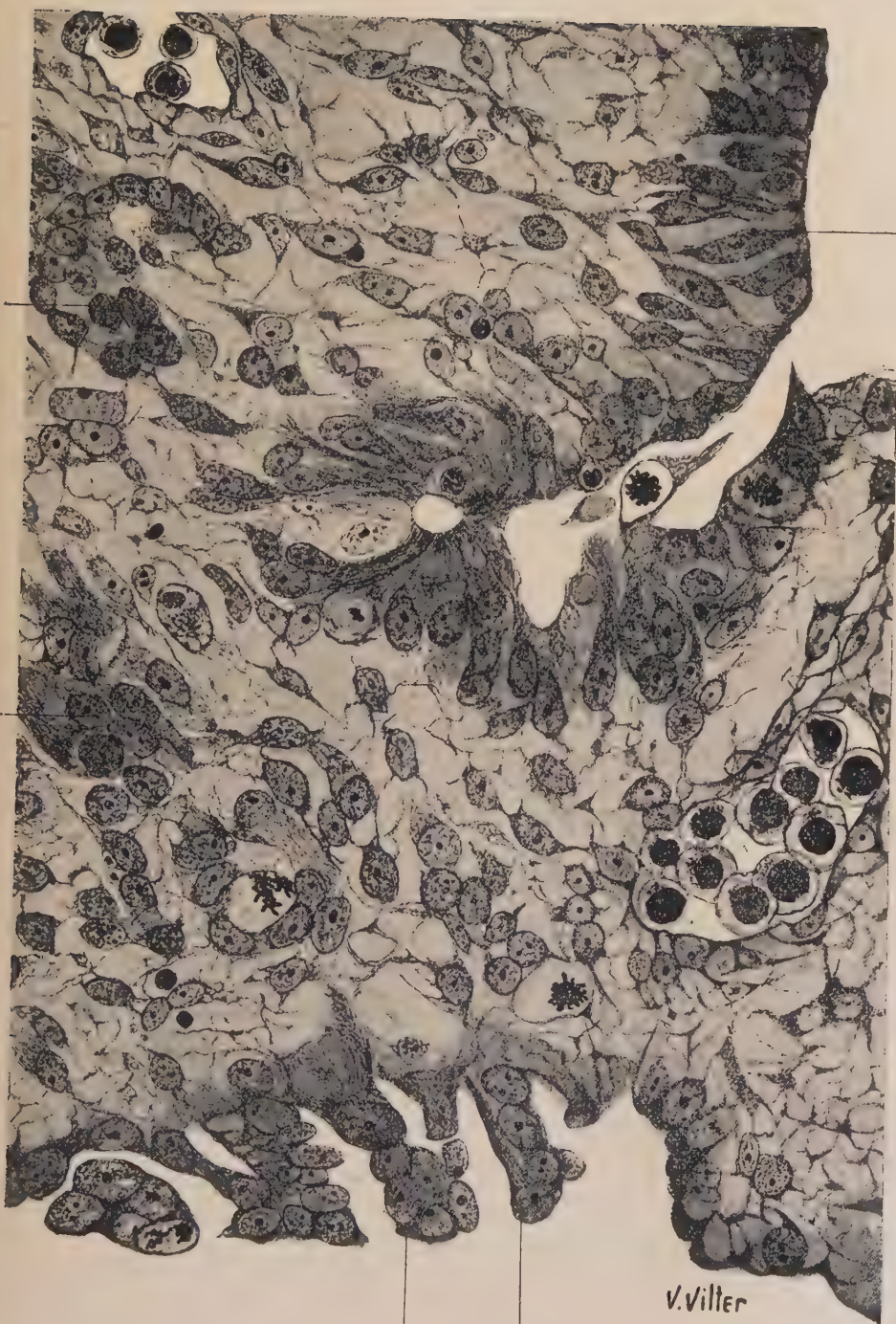
L'absorption des divers pigments par les cellules de K. s'effectuerait beaucoup plus rapidement selon PFUHL que dans la rate, la moelle et à plus forte raison que dans les cellules fixes du tissu conjonctif.

CHAPITRE III

ORGANOGENIE DU FOIE (fig. 6 à 15).

A) *Le mésenchyme et l'origine de l'endothélium vasculaire.* — L'ébauche épithéliale issue de l'endoderme sous forme d'un diverticule se ramifie dans le mésenchyme hépatique. Il faut souligner qu'au mésenchyme primitif vient s'adjoindre un contingent secondaire issu du mésothélium cœlomique. Il a été mis en évidence par SCAMMON chez les Sélaciens et retrouvé chez les Mammifères par PEYRON et CORSY en particulier sur l'embryon de chat. Ces auteurs ont reconnu deux foyers d'origine : le premier ventral en rapport avec la formation des franges villeuses cœlomiques (visible sur notre fig. 6), le second dorsal, au niveau duquel

FIG. 6. — D'après Peyron. Embryon de chat de 6 mm. Zenker-Hématoxyl-ferrique. Genèse de mésenchyme secondaire aux dépens du mésothélium. Le dessin ne correspond qu'à une partie de l'ébauche hépatique vue en section. L'épithélium cœlomique est désigné par des tirets, sur le côté droit ainsi qu'en bas (zone des villosités) et sur le côté gauche ; en ce dernier point il s'agit de diverticules cœlomiques dont la lumière a disparu et qui sont en voie d'incorporation au mésenchyme. Dans les capillaires, cellules sanguines primitives issues de l'aire vasculaire. Nombreuses mitoses dans les cellules mésothéliales et mésenchymateuses. Le diverticule hépatique n'est pas visible.



s'observent le mieux les apparences tubuliformes des invaginations cœlomiques susceptibles d'en imposer pour les ramifications du diverticule hépatique.

A noter :

1^o qu'on ne saurait retenir l'hypothèse manifestement inexacte, émise par GÉRAUDEL, sur *l'origine mésodermique de l'ébauche des travées hépatiques*, par opposition au foie biliaire supposé seul endodermique ;

2^o que les stades successifs chez l'embryon du modelage réciproque des travées épithéliales et du réseau vasculaire sont liées en partie aux phénomènes d'hématopoïèse étudiés plus loin ;

3^o que la distinction des travées épithéliales en voie de réticulation et des cellules mésenchymateuses reste parfois difficile sur le matériel fixé au Bouin ou au Zenker. Mais les fixations osmiques permettent d'éviter la confusion (PARAT).

Les capillaires hépatiques de l'embryon ont, par rapport aux éléments épithéliaux glandulaires un volume beaucoup plus considérable que chez l'adulte. Ils réalisent un type de circulation portale que l'on retrouve également dans le corps de Wolf. Mais c'est MINOT (1901) qui a établi leur caractère le plus important en les prenant comme type de *sinusoïdes* c'est-à-dire de *vaisseaux dilatés et divisés par leur pénétration réciproque avec un parenchyme épithélial*. Certains auteurs ont con-

testé à tort l'utilité de ce terme, et voici sur ce point une citation d'ARGAUD empruntée à son exposé sur les capillaires dans le *Traité d'Anatomie humaine* de POIRIER et CHARPY, 1920 :

« L'opinion de von EBNER (1902) que le terme de sinusoïdes fait double emploi avec celui de capillaire nous paraît quelque peu excessive. En réalité, le mot de sinusoïde désigne une variété bien spéciale de capillaires qui, tant par son mode de développement que par sa disposition définitive mérite une place à part dans une description ».

Dans la pensée de MINOT, ce terme s'applique à la fois aux larges canaux endothéliaux initiaux et à leurs ramifications secondaires qu'il appelle sinusoïdes capilliformes. Une circulation sinusoïde peut être purement artérielle ou purement veineuse. Il ne faut donc pas la confondre avec les capillaires proprement dits interposés entre une artère et une veine et constitués par des éperons endothéliaux émanés des deux vaisseaux et anastomosés entre eux.

LEWIS, qui a repris et défendu (1904) la conception de MINOT a comparé les sinusoïdes du foie avec ceux du pronephros, du mésonéphros et du cœur : Depuis lors, on a incorporé au groupe les capillaires des glandes endocrines. Selon LEWIS les sinusoïdes répondraient à une forme primitive de circulation : Un seul vaisseau passant à proximité d'un organe suffit à la nutrition sans avoir recours à la coopération d'un autre vaisseau à sens opposé. Cette opinion est peut être discutable :

sinon pour le foie du moins pour les glandes endocrines dont le système vasculaire représente au contraire une adaptation fonctionnelle spéciale.

Après de longues controverses sur l'origine hypoblastique ou mésoblastique (splanchnopleure), c'est cette dernière qui est ordinairement acceptée aujourd'hui pour les ébauches vasculaires, en particulier à la suite des études de Miss PARKER et

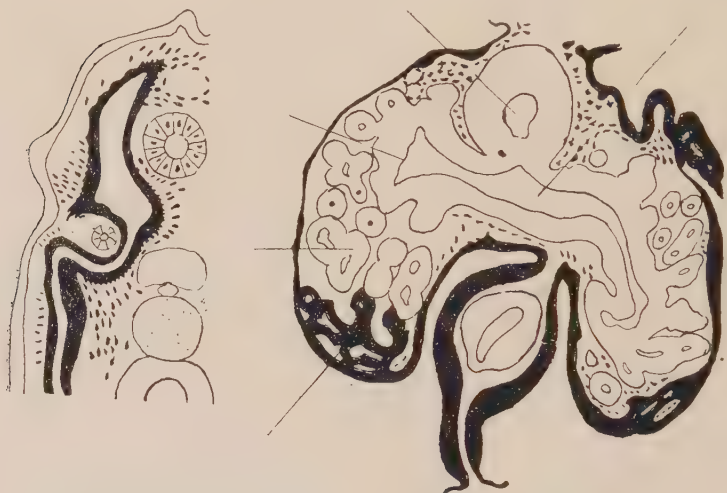


FIG. 7 (à gauche). — Empruntée à Ziegler. Représentation schématique de l'origine mésothéliale du mésenchyme de la région du tronc chez l'embryon de selacien (coupe transversale). Le mésothélium est figuré en noir plein et les petits tirets qui en partent représentent l'essaimage des éléments mésenchymateux issus des deux feuillets pariétal et viscéral.

FIG. 8 (à droite). — Section transversale d'un embryon d'acanthias de 15 mm. (d'après Scammon). En blanc, les diverticules hépatiques [un central et deux latéraux] en arrière, intestin (également en blanc) dans le mésentère primitif. Le mésothélium coelomique est figuré en noir plein et le mésenchyme issu de ce dernier en pointillé, dans les deux zones ventrale et dorsale. Dans cette dernière, en arrière et à gauche, un tiret désigne une série d'invaginations tubuliformes de la prolifération mésothéliale, ces dernières sont représentées à un fort grossissement dans la figure suivante.

de Miss WATSON. Mais on discute encore pour savoir si cette aptitude angioblastique est uniformément répartie dans la totalité de la splanchnopleure ou localisée en certains points. La doctrine

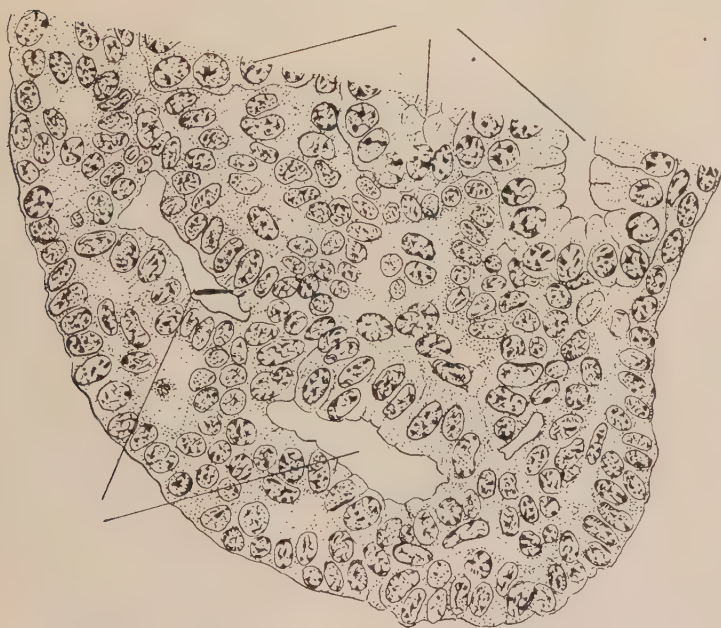


FIG. 9. — Fort grossissement des invaginations mésothéliales de la figure précédente. En bas, on reconnaît à la périphérie du foie les lumières de la prolifération mésothéliale, leurs noyaux allongés ou irréguliers contrastent avec les éléments cellulaires des cylindres hépatiques adjacents, lesquels montrent des noyaux ovoïdes ou sphériques à topographie basale (partie supérieure de la figure).

de HIS et KOLLMANN, suivant laquelle les ébauches angioblastiques d'abord extra-embryonnaires envahissent secondairement l'embryon a été démontrée inexacte par une série de recherches d'embryologie expérimentale (en particulier HAHN et RÉAGAN). On

a ensuite admis, avec RUCKERT et MOLLIER que le mésenchyme de l'embryon donnait lui-même ces ébauches destinées à s'unir secondairement avec les vaisseaux extra-embryonnaires. Ainsi, RABL considère que l'ébauche endothéliale du cœur

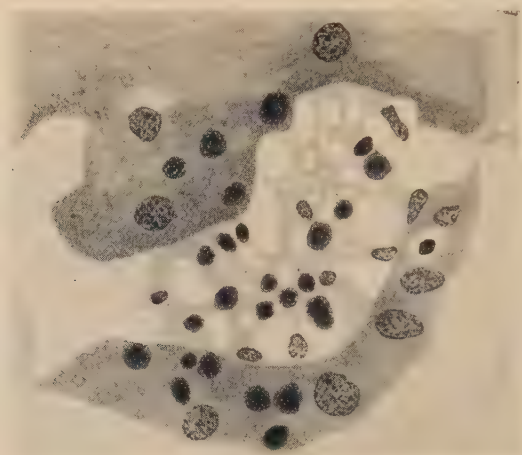


FIG. 10. — D'après Mollier. Montre l'apparence réticulée du mésenchyme entre les travées hépatiques chez un embryon humain de 7 cm. 5. Quelques cellules sanguines ont envahi les travées.

donne naissance aux vaisseaux par une sorte de bourgeonnement progressif et continu. L'étude récente de ROJAS sur les blastodermes de lapin et de tortue *vient d'aboutir à des conclusions éclectiques* : dans la région céphalo-cardiaque, les ébauches angioblastiques ont en effet une origine locale endocardique et une extension centrifuge. Mais en arrière, les cellules proviennent bien de

l'aire vasculaire extra-embryonnaire et le processus est centripète.

B) *Origine des cellules sanguines dans le foie embryonnaire.* — Selon la plupart des histologistes les cellules mères des lignées érythroblastiques et

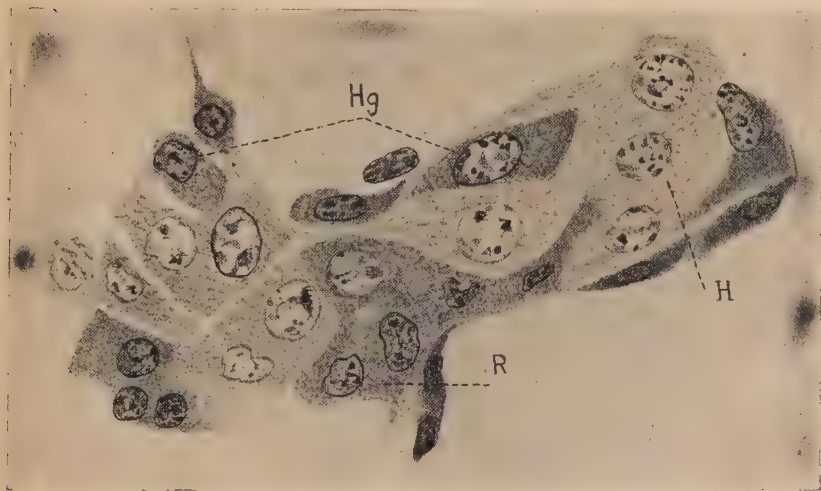


FIG. 11. — D'après Mollier. Même embryon vu à un plus fort grossissement (fig. 10 de la planche XXII de son mémoire). A la périphérie de l'endothélium sanguin, on voit, en R, les éléments que l'auteur rapporte à son réticulum, mais qui, pour nous, représentent plutôt des cellules hépatiques sombres. Les éléments clairs de formes variables sont des cellules hépatiques désignées par l'auteur (H). En Hg, hémogonies. Comparer avec la fig. 13, empruntée à Maximow.

leucoblastiques proviennent des éléments mésenchymateux. Ces derniers étant, soit émigrés dans l'organe et issus de l'aire vasculaire, soit nés sur place des cellules mésenchymateuses ou endothéliales de l'ébauche hépatique (majorité des auteurs). L'embryologiste tchèque JANOSIK (1902) fut long-

temps seul à soutenir que les cellules des travées hépatiques elles-mêmes engendraient les cellules sanguines. C'est cette opinion qu'ARON a reprise et développée à l'aide d'éléments nouveaux pour en

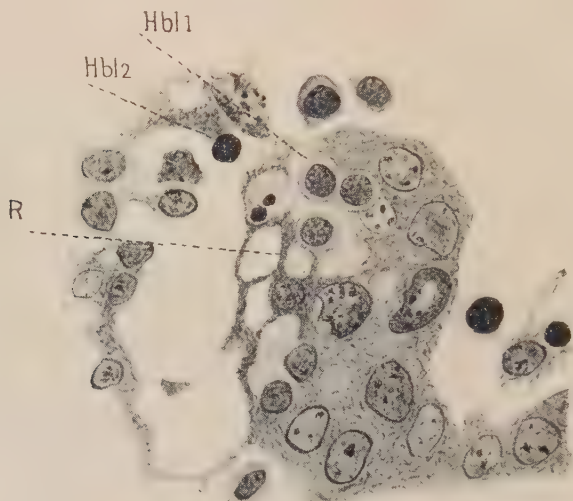


FIG. 12. — D'après Mollier, Embryon humain de 3 cm. Rapports de la travée hépatique avec le réticulum marginal (R) d'une cavité sanguine et les cellules sanguines elles-mêmes (hémoblaste 1 et hémoblaste 2). Des hémoblastes ont envahi la travée. En réalité, Peyron, chez le chat, conteste l'interprétation de l'embryologiste de Munich et considère, avec Parat et Aron, que les éléments vacuolisés tels que ceux figurés en R sont des cellules de la travée hépatique. Mais, pour Aron, les hémogonies seraient d'origine épithéliale, tandis qu'avec Parat et Jolly, Peyron les croit simplement immigrées.

tirer une doctrine originale, mais très contestée ainsi que nous allons le voir. La comparaison des divers points de la figure empruntée à ses mémoires nous dispensera d'entrer dans de longs détails. On y voit bien le dualisme apparent (contraste

entre les cellules claires et les cellules sombres)
que l'histologiste de Strasbourg fut le premier à

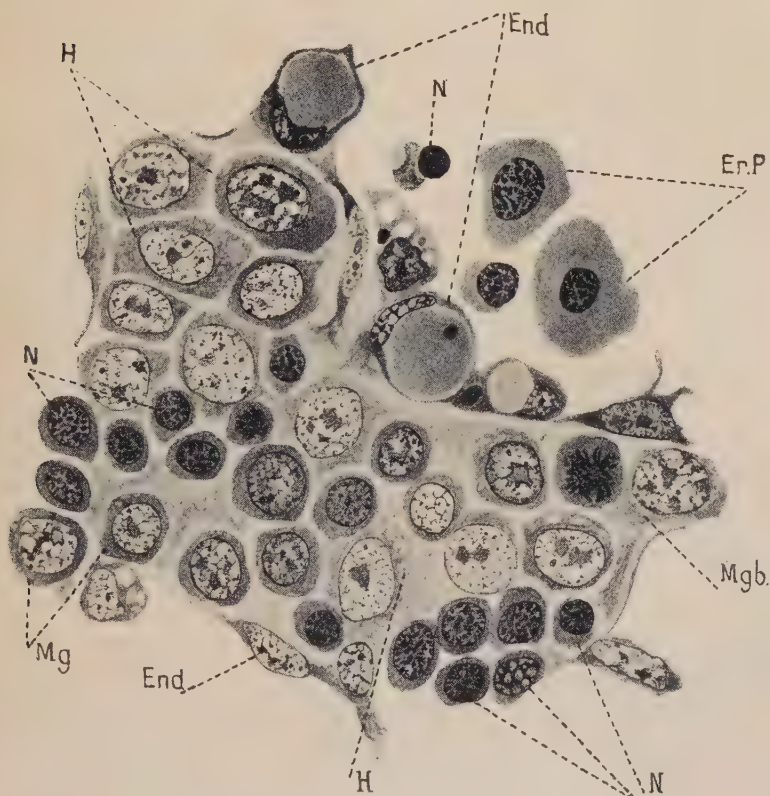


FIG. 13. — D'après Maximow. Montre chez un embryon de lapin du 14^e jour la pénétration des cellules sanguines dans les travées hépatiques H. Les cellules hépatiques ont un cytoplasme granuleux, de volumineux noyaux clairs souvent pourvus d'un nucléole central. L'endothélium sanguin (*End*) montre en plusieurs points des inclusions de phagocytose. *Er. P.* érythroblastes primordiaux. *Mgl.* Mégaloblastes. *N.* Normoblastes. A comparer à la fig. 338 du traité d'hématologie de Jolly.

mettre nettement en évidence et qui a du reste été confirmé ensuite par PARAT mais avec une interprétation toute différente. Pour ARON la cel-

lule claire est une cellule mère d'hémogonie et il décrit la série des stades de cette transformation.

« Il se constitue dans la cellule hépatique autour du noyau dont la chromaticité subit alors des modifications, une sorte d'endoplasme de réaction colorante identique à celle du protoplasme des hémogonies. D'abord très étroit et ténu cet endoplasme s'épaissit et se condense, cependant que le restant du protoplasme ou ectoplasme disparaît. On a ainsi une hémogonie susceptible de se diviser et destinée à poursuivre le cycle évolutif classique qui, à travers les stades de mégalo-blaste, de normoblaste et d'érythrocytes l'amènera à l'état d'hématie. » Selon ARON cette hémati formation s'observerait également dans les éléments des cellules sombres mais à titre plus accessoire et elle serait d'ailleurs plus rapide. Du reste il admet et décrit des formes de passage de la cellule claire à la cellule sombre et considère en définitive ces deux types comme deux modalités évolutives extrêmes d'un

FIG. 14. — Série de figures empruntées à Aron.

1. Embryon de porc de 18 mm. Zenker formol. Post-chromisation. Hématoxyline ferrique. Opposition très marquée entre les cellules claires et les cellules sombres. On voit des hémogonies (H) qu'on peut relier par des formes intermédiaires aux cellules claires, suivant Aron.

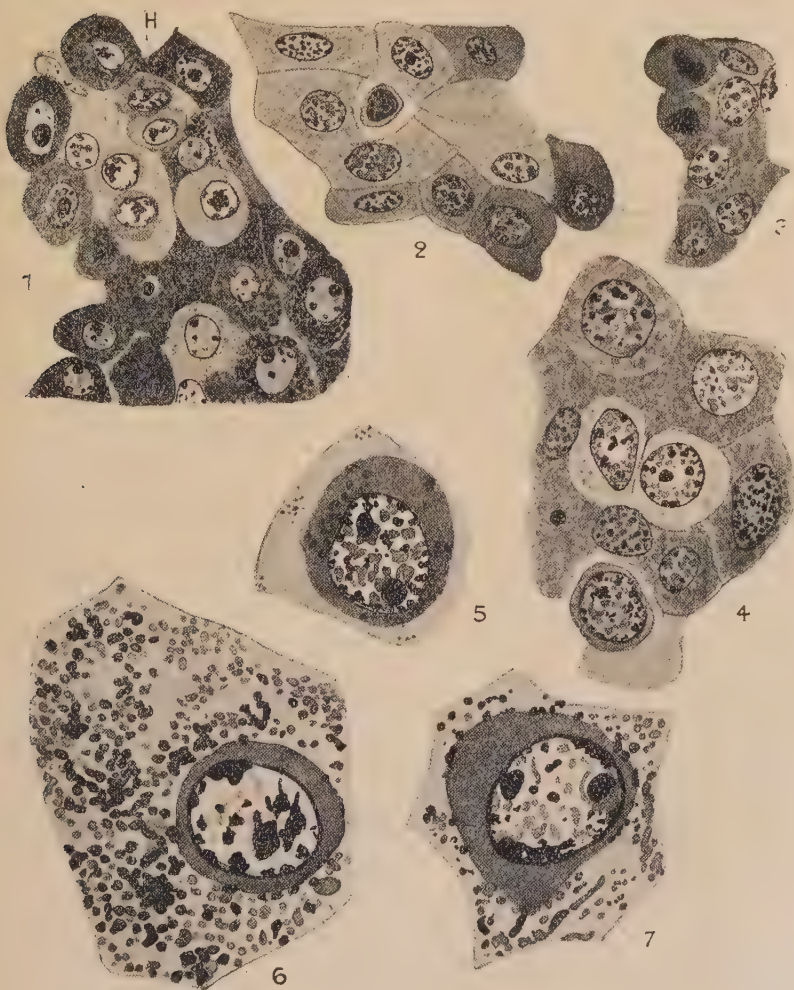
2 et 3. Embryon humain de 5 semaines. En 3, on voit deux cellules hémoglobinières rapportées par Aron à l'évolution de cellules hépatiques.

4. Foie d'embryon de mouton de 30 mm. Zenker formol, éosine orange, bleu de toluidine. Cellules claires, cellules foncées, hémogonie.

5. Hémogonie en place dans les limites de sa cellule d'origine et paraissant située dans une vacuole due à la fonte du pseudo-exoplasme (cytoplasme périphérique). Foie de fœtus humain de 6 mois. Zenker formol, post-chromisation, hématoxyline ferrique, érythrosine.

6 et 7. Evolution érythroblastique de l'élément clair. 6 : Apparition de la zone préhémoglobinique périnucléaire. 7 : la partie périphérique du cytoplasme est en voie de disparition. La membrane se déforme (rétraction de la cellule, pression des éléments voisins).

même élément. Somme toute, dit ARON, le globule rouge est le produit d'une véritable sécrétion holocrine. Jusqu'ici on a voulu voir en des cellules d'origine mésodermique ou mésenchymateuse les seuls éléments qui fussent capables d'assurer les premières phases du cycle sécrétoire dont il est question. Le problème de la spécificité d'origine des globules rouges se ramènerait ainsi à un postulat



de spécificité physiologique. Est-il justifié ? Je ne le crois pas, car de nombreux exemples nous enseignent qu'une même activité glandulaire peut être dévolue à des cellules de nature et de généalogie fort diverses. Il est oiseux de rappeler que la fixation élective ou l'élaboration des graisses ou des lipoïdes, du glycogène, du fer etc... ne sont pas l'apanage d'une certaine catégorie cellulaire, mais sont susceptibles d'appartenir aux plus variées. Il n'y a aucune raison *a priori* d'admettre que la production d'hémoglobine avec à l'origine la fixation du fer ne rentre pas dans l'ordre de ces activités non spécifiques et que la cellule hépatique embryonnaire que l'on sait capable de tant d'actes sécrétoires divers n'est pas apte à accomplir aussi la synthèse de l'hémoglobine en subissant des modifications de forme inéluctablement liées à ce processus.

Pour PARAT qui a surtout étudié le cobaye, le dualisme cellulaire est bien lié à l'hématopoïèse, mais simplement parce qu'il traduit le rôle du trophisme joué par les cellules hépatiques sombres dans la maturation des hémogonies (fig. 15). Il voit chez le cobaye, comme JOLLY chez le lapin, les premières cellules sanguines souches apparaître dans les vaisseaux hépatiques aux dépens des cellules indifférentes ou cellules sanguines primitives apportées par la circulation ombilicale et qui émigrent facilement dans le parenchyme à la faveur de lacunes dans la paroi endothéliale. Secondairement le mésenchyme hépatique lui-même engendre les cellules sanguines et leurs dérivés avec des myélocytes granuleux et des mégakaryocytes. Les cellules sanguines vivent en symbiose avec les cellules hépatiques constituant

comme les organes lympho-épithéliaux une sorte de tissu mixte ici myélo-épithélial. Le mésenchyme relativement peu abondant autour des sinusoïdes primitifs, s'accroît davantage autour des veines afférentes, d'où la prédominance de l'hématopoïèse dans le mésenchyme périportal aux stades avancés. Les générations successives d'hémogonies refoulent progressivement les précédentes entre les cellules hépatiques et ce dernier facteur paraît déterminer la formation d'un lobule à centre portal.

Telles sont les conclusions de PARAT qui viennent renforcer la doctrine classique. Si l'on suit d'autre part l'exposé synthétique du livre de JOLLY (1923) qui fait autorité sur la question « il est difficile, écrivent PEYRON et CORSY, d'échapper à la conclusion que cette théorie est la plus simple et nous dirions presque la seule qui cadre avec l'ensemble des faits de l'embryologie comparée ».

JOLLY considère, au sujet des cellules sanguines développées, que leur genèse directe aux dépens des endothéliums, soutenue par JOST, n'a pas été ici clairement démontrée. Il accepterait plus volontiers de les rattacher aux cellules mésenchymateuses qui, au cours du développement sont restées incluses entre la paroi vasculaire et la travée. Il ne paraît pas d'autre part hostile à l'hypothèse du réticulum soutenue par MOLLIER. Si l'on élimine de la conception de MOLLIER les cellules glandulaires incontestables qu'il paraît englober à tort

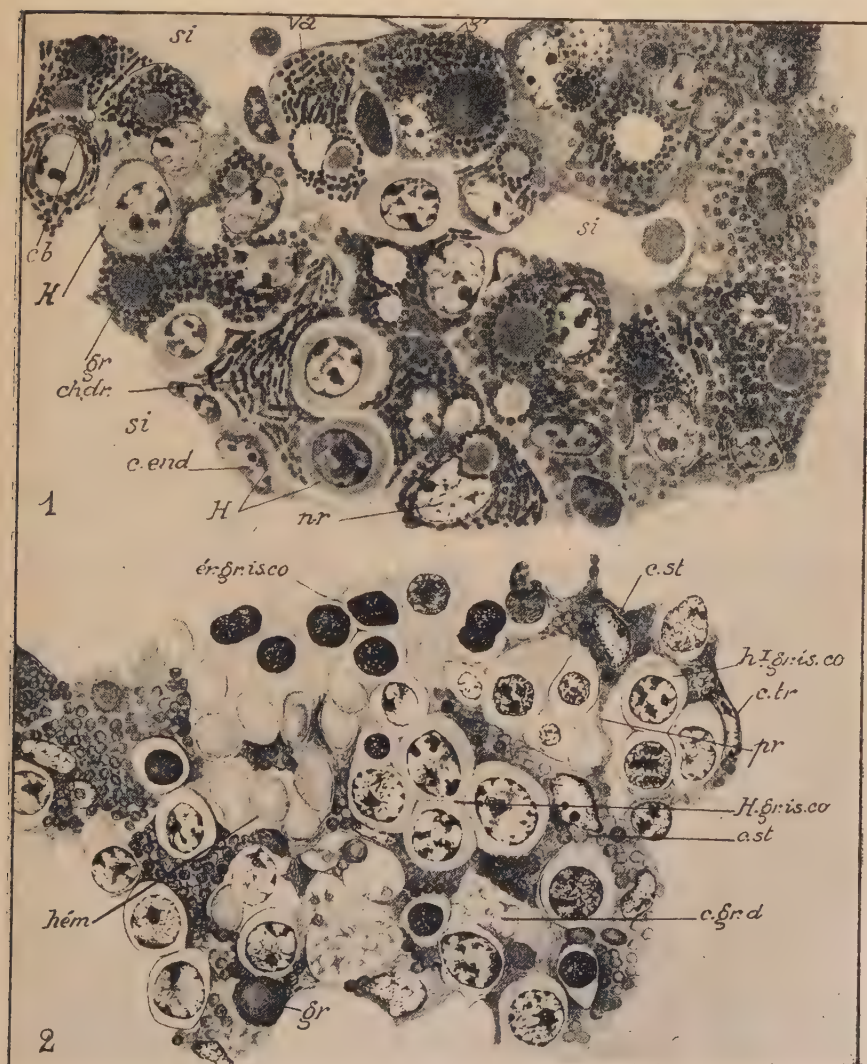
dans ce réticulum, on peut alors accepter l'hypothèse du bourgeonnement des cellules endothéliales en une sorte de réseau syncytial. LACASSAGNE, dans le foie de lapins irradiés nouveau-nés, a pu observer la disparition des éléments sanguins et il trouve les lumières vasculaires occupées par un réticulum d'origine endothéliale probable dont les mailles vides correspondent aux cellules sanguines disparues. *Mais plus encore que l'ontogénie normale, c'est la tératologie qui apporte des constatations décisives sur l'origine de cette hématopoïèse.* PEYRON a étudié avec MÉNÉTRIER et PARAT les ébauches hépatiques d'une tumeur à tissus multiples de la région sacro-coccygienne prélevées sur un fœtus de 6 mois. Or ici l'absence des formations annexielles (coelome extra-embryon-

FIG. 15. — D'après Parat. Foie d'embryon de cobaye du 35^e jour (Fixat. Benoît. Col. Hématox. de Regaud). *En haut*, cellules sombres chargées de graisse (*gr.*) à noyau souvent réniforme (*nr.*) au bord des sinusoides (*si.*). A leur contact, hémogonies (*H.*); (*cb.*), canalicule biliaire; (*c. end*) endothélium du sinusoides; (*Chdr*), chondriocentes; (*va*) vacuole (boule de graisse dissoute) Cette figure montre en particulier la grande utilité des fixations osmiques pour l'étude histo-physiologique des cellules de la travée hépatique dans l'hématopoïèse. Sur ce point, la plupart des études antérieures faites par les hématologistes avaient trop exclusivement utilisé les fixations dérivées du Zenker.

En bas, stade du 50^e jour (même technique). Cellules stellaires (*c. st.*) et cellules trabéculaires (*c. tr.*) entourant des groupes isogéniques coronaires (*gr. is. co.*), d'hémogonies (*H.*), d'hémoblastes I (*hi*), d'érythroblastos (*ér.*) ou d'hématies (*hém.*). (*Gr.*), graisse; *c. gr. d.*, graisse dissoute; (*pr.*), prolongement des cellules hépatiques. Sur cette figure, on voit bien les phénomènes de déformation et de corrosion lacunaire consécutifs à l'invasion des cellules sanguines dans les travées hépatiques. Les cellules sombres en particulier, irrégulières et comme écrasées, constituent ce pseudo-réticulum qui paraît avoir trompé Mollier (Comparer avec la fig. 12).

naire, amnios, trophoblaste) permet d'exclure toute intervention de l'aire vasculaire. Cette néoplasie correspond à une véritable expérience :

« elle supprime en effet une source hématopoiétique importante (vésicule ombilicale) et laisse seulement en



présence les éléments de la période hépatique en les dissociant de façon remarquable et fait défiler sous nos yeux, au ralenti tous ces stades initiaux de l'érythropoïèse si difficiles à analyser dans l'embryogenèse normale ». (Ass. des Anat. 1923, Congrès de Lyon).

C'est à la périphérie des îlots hépatiques de l'embryome que s'observe le mieux la différenciation en éléments sanguins. Dans certains points, on voit exclusivement des cellules souches réparties en groupes isogéniques (DUBREUIL). Ailleurs apparaissent les stades ultérieurs de la lignée érythropoïétique : hémoblastes I et II, érythroblastes, érythrocytes et enfin les hématies proprement dites. On peut y suivre la genèse aux dépens des éléments mésenchymateux des stades successifs des cellules souches (noyaux arrondis légèrement augmentés de volume), prolongements protoplasmiques moins grêles, acidophilie faisant place à une légère basophilie, nucléoles plus nombreux et plus nets sur un fin réseau de chromatine. D'autres éléments qui ont perdu leurs prolongements correspondent aux hémocyto blasts de Ferrata ; ils se transforment les uns en granulocytes eosinophiles, les autres montrent une basophilie intense de leur cytoplasme et des changements nucléaires importants. Le noyau grossit, devient vésiculeux et clair avec une condensation du réseau chromatinien en deux ou trois blocs volumineux et irrégulièrement anguleux. C'est alors le pro-érythroblaste de Ferrata, l'hémogonie de

Mollier. Ces derniers éléments semblent ensuite passer par une période d'accroissement à la fin de laquelle ils se divisent et leurs figures de mitoses sont extrêmement caractéristiques grâce à leurs chromosomes trapus et grossiers. Ils donnent naissance aux érythroblastes basophiles (FERRATA) ou hémoblastes I (MOLLIER).

A noter enfin deux faits importants : d'une part la localisation périphérique de ce processus comme si les bourgeons hépatiques s'enfonçant dans le mésenchyme sécrétaient une substance poïétique susceptible de provoquer une différenciation et une prolifération de ce dernier ; d'autre part, la non-pénétration des éléments sanguins à l'intérieur des travées coïncidant avec l'absence des sinusoides. A propos de ce dernier, indiquons que PARAT attribue aux hémocyto blasts circulant un rôle primordial dans la formation de foyers hématopoïétiques intra-parenchymateux ; la pression intra-vasculaire leur permettant de se greffer entre les cellules glandulaires.

C. — RÉAPPARITION DES APTITUDES HÉMATOPOIÉTIQUES DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE APRÈS LA NAISSANCE (fig. 16).

Elle a été mise en évidence par les études déjà anciennes d'ASKANASY, de SCHMIDT, de NATTAN-LARRIER ; GRUBER, vient d'en donner une excellente mise au point dans le *Handbuch de Henke-*

Lubarsch ; on l'observe au cours des anémies, par exemple dans la cachexie cancéreuse, les anémies pernicieuses (études de MEYER, HEINECKE et autres) ; JAFFÉ vient de l'étudier dans une lésion spéciale : anémie à cellules en faucilles liée à une hémolyse de caractère congénital et familial ; les cellules sanguines dont on peut suivre la genèse aux dépens des éléments kupffériens ont ici une forme caractéristique en croissant ou en faucille. Elle a été bien étudiée par SEYDERHELM dans les anémies provoquées chez l'homme ou les animaux par les toxines des parasites. On l'observe également dans les diverses variétés de leucémies mais c'est surtout dans l'œdème congénital du nouveau-né qu'on peut mettre en évidence ce processus. GOORMAGHTIGH a minutieusement décrit et figuré les multiples foyers d'érythropoïèse anormale ou aberrante développés dans le placenta, le foie, les ganglions lymphatiques, le rein, le poumon, le thymus, les surrénales, etc... Partout il a observé la même « exaltation du pouvoir érythropoïétique ». Les foyers de différenciation sanguine qui pour certains viscères sont issus de nodules emboliques de cellules souches paraissent, au niveau du foie, provenir du mésenchyme périvasculaire (surtout au niveau de l'espace porte) et de l'endothélium centro-lobulaire. Il insiste sur l'extrême abondance des hémogonies et sur leur répartition en groupes isogéniques.



FIG. 16. — Empruntée à Goarmaghtigh. Œdème congénital du nouveau-né. Erythropoïèse péri-portale et pénétration des cellules sanguines primitives à l'intérieur de la travée hépatique composée des cellules claires et cellules foncées.

Vp, veine porte ; *Cs*, cellule sanguine primitive (hémogonie) ; *Cli*, cellule lymphoïde indifférente ; *Hn*, hématie nucléée ; *H*, hématie ; *My*, myélocyte ; *Pro*, polynucléaire ; *Can. h.*, canal hépatique ; *C. hép.*, cellule hépatique ; *Cb.*, capillaire biliaire.

« Leur infiltration, dit-il, provoque la compression des éléments hépatiques, les transforme en éléments stellaires ainsi que NEUMANN l'avait vu le premier. Les hémogonies se creusent de véritables niches dans la cavité hépatique et donnent lieu à des images qui ne sont pas sans jeter quelque trouble dans l'esprit. On a quelquefois l'impression que les cellules sanguines font partie intégrante de la cellule hépatique, qu'elles en naissent, ainsi que l'affirme ARON. Mais ce n'est là qu'une illusion qu'une étude critique plus serrée des préparations corrige. Nos observations, dit-il, s'accordent avec celles de PARAT. Nous possédons tous les éléments voulus pour prouver que c'est l'espace porte qui est le véritable foyer d'origine des cellules sanguines qui iront ensuite dans la travée hépatique chercher les matériaux nécessaires à leur maturation. Les recherches de PARAT et les nôtres, ajoute-t-il, se complètent d'une manière fort démonstrative ».

Nous reproduisons ici une des figures données par l'histologiste belge. Sa comparaison avec celle des tumeurs suffit mieux que toute description à mettre en évidence les homologues évolutives de ces dérivés mésenchymateux pour tout ce qui concerne l'angioformation et l'hématopoïèse. Elles s'expriment à la fois par la genèse des cellules souches à évolution leuco-érythroblastique et par la néo-formation des capillaires qui déforme ou détruit les parenchymes.

D. — LA PLACE DE LA CELLULE DE KUPFFER
DANS LE S. R. E.

I. — *Les rapports de l'hématopoïèse hépatique embryonnaire avec les processus angioblastiques en général.*

Nos connaissances sur ces divers points sont dues principalement à la série des études de MAXIMOW.

Dans ses dernières publications (*Physiological Review*, 1924 ; *Ann. d'Anatomie Patholog. médico-chirurgic.*, 1927 et *Traité de cytologie des organes* de COWDRY, 1930) l'éminent histologiste russe résume comme suit sa conception unitaire : Il n'accepte pas la vieille doctrine de HIS sur l'angioblaste, suivant laquelle les parois vasculaires, et les cellules sanguines naîtraient d'une ébauche spéciale dans la région extra-embryonnaire du blastoderme. L'endothélium, au moins à ses stades avancés, représente sans doute une différenciation spéciale, mais elle ne lui paraît nullement liée à une ébauche angioblastique de topographie spéciale. En particulier, les éléments mésenchymateux destinés à constituer le cœur et les vaisseaux de l'embryon, naissent sur place. D'autre part, c'est seulement pour les premières ébauches sanguines qu'on peut envisager la formation simultanée de l'endothélium et des cellules sanguines aux dépens d'un

blastème unique. Plus tard et toujours dans la période embryonnaire elle-même, les cellules sanguines peuvent prendre naissance en des points divers du mésenchyme (nids cellulaires) et s'y multiplier indépendamment des endothéliums eux-mêmes. D'accord avec la plupart des histologistes modernes, MAXIMOW écarte la notion des cellules vaso-formatives de RANVIER qui représentent en réalité des segments de capillaires isolés ou en régression. Les premières cellules sanguines issues soit du mésenchyme, soit de ses dérivés endothéliaux s'observent dans la lumière des vaisseaux de la vésicule ombilicale. La plupart se transforment en globules rouges (érythroblastes primitifs ou érythrocytes) qui n'ont qu'une vie temporaire et disparaissent. Mais il persiste, une lignée d'éléments incolores basophiles, qui engendrera ultérieurement les cellules sanguines différenciées en gardant toutefois une lignée souche d'éléments indifférenciés. Ce dernier fait a une importance capitale selon MAXIMOW dans la physiologie comparée de l'hématopoïèse embryonnaire et il a été vérifié dans divers groupes de vertébrés. Ces éléments indifférenciés et incolores des vaisseaux de la vésicule ombilicale avaient été considérés d'abord par MAXIMOW comme les cellules-mères de la lignée lymphocytaire ; mais ayant reconnu qu'elles précèdent de beaucoup l'apparition du tissu lymphoïde, il s'est rangé finalement à la terminologie de FERRATA qui les désigne comme hém-

cytoblastes. Pendant quelque temps, on peut observer dans ces vaisseaux, en même temps que la présence et la transformation de ces hémocyto-blastes, la genèse transitoire aux dépens des endothéliums d'éléments amiboïdes à noyaux irréguliers et à cytoplasme abondant et incolore : les phagocytes endothéliaux qui représentent la première poussée des histiocytes ou monocytes. Mais ces éléments, selon MAXIMOW ne passent guère dans la circulation générale et il n'admet pas le rôle exclusif que leur assigne l'école de FERRATA dans la genèse de la circulation sanguine embryonnaire. Quoi qu'il en soit, ces hémocyto-blastes se différencient secondairement dans les vaisseaux de la vésicule ombilicale engendrant une lignée secondaire d'érythroblastes et d'érythrocytes qui remplace la lignée primordiale temporaire. Chez divers vertébrés, les hémocyto-blastes produisent sur place des granulocytes et des lymphocytes mais ce fait ne s'observe pas chez les mammifères. Il ne faut jamais perdre de vue, selon MAXIMOW, que les hémocyto-blastes gardent toujours leurs liens génétiques avec le mésenchyme, et continuent d'engendrer des générations successives de ces éléments souches. SAXER, qui les avait parfaitement observés en 1896 (cellules migratrices primordiales), s'était trompé sur leur origine en croyant qu'ils provenaient des îlots sanguins primitifs. Il faut considérer comme très proches des hémocyto-blastes et reliées à eux les cellules migra-

trices amiboïdes à cytoplasme basophile (cellules migratrices histiocytaïres ou histiogènes). Elles sont identiques ou presque aux phagocytes endothéliaux ou monocytes déjà signalés ; bien qu'ici, elles soient issues du mésenchyme lui-même. MAXIMOW souligne dans sa doctrine uniciste les liens génétiques et l'équivalence de tous ces éléments issus de poussées successives plus ou moins distinctes du mésenchyme primitif. C'est à ces hémocytoblastes et à ces cellules migratrices leucocytaires qu'il faut attribuer les petits nids extravasculaires de cellules érythro et leuco-poïétiques qui s'observent non seulement dans les organes hématopoïétiques mais en des points divers du corps, par exemple dans le tissu adipeux, le stroma de la mamelle embryonnaire (PEYRON et CORSY) et en divers points du S. R. E., par exemple les surrénales. Quoi qu'il en soit dans le foie embryonnaire on peut suivre la genèse de ces hémocytoblastes aux dépens du mésenchyme et aussi de l'endothélium veineux qui garde ici son caractère embryonnaire ; ils donneront ultérieurement les érythroblastes secondaires, les granulocytes et mégacaryocytes. Même processus plus tard dans la moelle osseuse. Enfin *dans le mésenchyme en général comme dans celui des ébauches hématopoïétiques, il persiste à côté de la lignée fibroblastique productrice de collagène et irréversible (selon MAXIMOW) des éléments indifférenciés gardant jusque chez l'adulte des aptitudes macrophagiques et héma-*

topoïétiques. Leurs réactions diverses précisées plus loin avaient été reconnues depuis longtemps. Mais, c'est grâce aux études prolongées de MAXIMOW que leurs modalités d'origine aux dépens du mésenchyme embryonnaire ont été précisées.

Une partie sinon la totalité de ces éléments peuvent d'un point de vue morphologique mais surtout fonctionnel être mis à part et associés pour constituer le S. R. E., ils sélectionnent spécialement des fonctions granulo-pexiques (colorants vitaux) macrophagiques et sécrétoires (anticorps) que certains processus pathologiques révèlent avec une particulière netteté.

Toutefois le mode d'origine et les liens histogénétiques de ces divers éléments n'ont pas tardé à être l'objet de conceptions divergentes.

Par exemple :

a) Les monocytes du sang circulant suivant la théorie dualiste seraient bien distincts des lymphocytes (qui ne montrent pas de granules après colorants vitaux) et représenteraient la souche des myéloblastes, ces derniers eux-mêmes (théorie trialiste) auraient pour certains auteurs une origine spéciale.

MAXIMOW nettement uniciste rapportait à des erreurs de technique les opinions des auteurs (GUGLIELMINO par exemple) qui croient que le sang de l'embryon renferme seulement des histiocytes. L'absence de granulations après coloration

vitale ne lui paraît pas suffisante pour exclure le lymphocyte du cadre du S. R. E.

b) Autre caractère également discuté : la différence vis-à-vis de l'endothélium pour les réactions phagocytaires. Contrairement à l'opinion courante sur le polymorphisme évolutif de l'endothélium dans l'inflammation (phagocytes, cellules géantes, etc...) et aux conclusions particulièrement développées par MALLORY, PATELLA, MAC-JUNKIN sur l'origine endothéliale des monocytes et lymphocytes, MAXIMOW leur concède seulement la métaplasie en fibroblastes, il souligne comme invraisemblable l'opinion d'HÉRZOG,

« attribuant à l'endothélium la capacité exclusive et omnipotente d'engendrer n'importe quoi, depuis le muscle lisse et la graisse jusqu'aux lymphocytes, et autres cellules sanguines et même les diverses variétés de tumeurs. L'histogénèse pas plus que les processus inflammatoires ou les cultures *in vitro*, ne permettent, dit-il, d'accepter ces conceptions ».

Les considérations par lesquelles s'achève son exposé de 1924 dans *Physiolog. Review* précisent bien sa conception sur la nature des endothéliums (1).

(1) Sans doute, ajoute-t-il, en dehors de la vésicule ombilicale, et à un stade embryonnaire assez avancé, l'endothélium sanguin peut dans certains points très localisés (aorte caudale) engendrer de petits nids cellulaires hématopoïétiques comme l'ont vu après moi EM MEL et JORDAN. Toutefois il ne s'agit pas de cellules sanguines primitives mais d'histiocytes, et d'hémocyto blasts ; ces derniers produisant plus tard des érythroblastes secondaires mis en liberté dans le sang, et il n'y a pas ici à proprement parler hématopoïèse endothéliale.

Il reconnaît « que les canaux sanguins ou lymphatiques (ganglions, rate, foie, moelle) sont partiellement revêtus d'histiocytes aplatis pouvant tomber dans le courant sanguin (éléments phagocytaires, ou macrophages) ou engendrer après prolifération des monocytes ou dans des conditions spéciales des hémocyto blasts et toutes les autres variétés de cellules sanguines ; la plupart des auteurs qui ont admis les réactions hématopoïétiques ou inflammatoires de l'endothélium avaient eu affaire à ces histiocytes. On ne saurait autrement que par un abus de langage appeler endothéliums des éléments qui ne forment pas toujours une paroi continue et se retrouvent d'autre part dans le réticulum de certains organes ou même dans le tissu conjonctif lâche. »

Ayant ainsi résumé d'après MAXIMOW l'organogénie du S. R. E. nous allons maintenant envisager et discuter ses caractères fonctionnels chez l'adulte. Ces éléments se superposent à ceux que MÉTCHNIKOFF décrivait comme macrophages (c'est-à-dire des cellules issues de tissus relativement fixes mais à tendances amiboïdes) par opposition aux leucocytes polynucléaires, ou microphages ; il avait parfaitement reconnu leur importance non seulement dans la phagocytose et l'inflammation, mais encore dans l'élaboration des facteurs humoraux de l'immunité (macrocytoses, hémolysines agglutinines).

Les premières notions précises sur l'histologie topographique et les limites du système qui devait devenir plus tard le

S. R. E. furent apportés par RIBBERT (1904) grâce à la coloration vitale par le lithion carmin ; l'imprégnation, très marquée du réticulum, ou de l'endothélium [au niveau de la rate, des ganglions, de la moelle, du foie], et de certaines variétés de cellules conjonctives restait, au contraire, faible pour l'endothélium vasculaire général, et même nulle (élimination) pour les muscles, les cellules nerveuses et névrogliques. Dans les parenchymes exocrines, seuls le foie et le rein organes d'excrétion étaient colorés. Ces faits furent confirmés par BOUFFARD (1906) à l'aide des couleurs d'aniline, par GOLDMANN (1909) avec les nouveaux colorants dus à EHRLICH ; ce dernier dans son étude générale identifia ses éléments avec ceux déjà étudiés sous des noms divers : clasmatoctes de RANVIER, macrophage de METCHNIKOFF, cellules adventitielles de MARCHAND, rhagiocrines de RENAUT, polyblastes de MAXIMOW. ASCHOFF et KIYONO dans leur étude générale, proposèrent la dénomination assez imprécise mais commode d'histiocytes. D'après la comparaison de leurs réactions colorantes avec celles des fibroblastes et de l'endothélium, ils donnent le tableau suivant :

1° endothélium des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; n'absorbe le colorant qu'après injections répétées et à l'état de fins granules ;

2° fibroblastes *idem* mais absorption plus facile ;

3° réticulum de la pulpe splénique et des ganglions coloration plus intense et plus rapide ;

4° endothélium des sinus du ganglion lymphatique et de la rate, des capillaires hépatiques, de la moelle osseuse, du cortex surrénal, de l'hypophyse *idem* coloration encore plus marquée et rapide ;

5° histiocytes du tissu conjonctif, réaction presque aussi marquée que celle du groupe précédent surtout en cas de réaction fonctionnelle ;

6° splénocytes (éléments de la pulpe splénique) et monocytes, ces derniers issus soit du groupe 5, soit des groupes 3 et 4.

A noter les points suivants :

a) Les éléments du groupe 1 qui selon la conception de MALLORY, peuvent figurer dans le S. R. E. en sont exclus par ASCHOFF, comme par MAXIMOW.

b) Ceux du groupe 2 en sont éliminés jusqu'ici

d'une façon presque unanime, mais MOLLENDÖRF a obtenu chez la souris leur transformation en histiocytes.

c) LUBARSCH a proposé d'y incorporer les cellules interstitielles du testicule, les cellules péri-vasculaires du rein, des surrénales du pancréas, le réticulum thymique, la névroglie et même des cellules nerveuses ganglionnaires. Ces trois dernières variétés sont au contraire éliminées par ASCHOFF en raison de leur origine non mésenchymateuse ; dans le testicule il faut distinguer, semble-t-il, les vraies cellules interstitielles, à faibles affinités colorantes et les simples histiocytes, les deux types participant toutefois au métabolisme des lipoides ; enfin l'inclusion de certains chromatophores de la peau est également discutée.

d) Quant au réticulo-endothélium pulmonaire, il est encore plus discuté, ASCHOFF et ses élèves soutiennent l'origine épithéliale des phagocytes alvéolaires ; POLICARD et d'autres en font des histiocytes et certains (FOOT, PERMAN) les rattachent à l'endothélium vasculaire.

e) Récemment SABIN, CUNNINGHAM et leurs collaborateurs ont remis en doute l'unité fonctionnelle des éléments du S. R. E. même dans les organes où elle paraissait acquise ; ils opposent les caractères des deux variétés :

1^o *Monocytes* issus du réticulum montrent après le rouge neutre de fins granules en rosette autour d'une centrosphère claire ; aptitudes phagocytaires

modérées, les rosettes refoulent les inclusions à la périphérie de l'élément.

2° *Clasmatocytes* issus de l'endothélium et jamais du réticulum ; affinités très marquées pour les colorants acides ; phagocytose très active, inclusions parfois volumineuses.

CUNNINGHAM et SABIN n'ont pas retrouvé ce processus de clasmatose au niveau de l'endothélium vasculaire général, alors que FOOT, PERMAN, HERZOG l'affirment nettement. En somme d'après les premiers de ces auteurs il y aurait normalement quatre types distincts de leucocytes ; polynucléaires, lymphocytes, monocytes, issus de la cellule souche réticulaire, et clasmatocytes.

APPENDICE

1° *Rapports du S. R. E. et des histiocytes d'origine fibroblastique.* — La transformation éventuelle des fibroblastes en histiocytes est venu compliquer le débat et soulever de nouvelles discussions ; elle entraîne une extension à la fois fonctionnelle et physiologique du S. R. E., qui perd ainsi son caractère de système spécial.

MAXIMOW (dans son exposé de 1928, *Cytologie spéciale de Cowdry*) ne conteste pas l'existence de formes de transition : le corps cellulaire des fibroblastes devient mince, transparent et ses limites perdent leur netteté ; mais il lui paraît difficile d'en donner une interprétation satisfaisante. Il envisagerait simplement la genèse de ces histiocytes aux dépens d'éléments mésenchymateux ayant

conservé leur potentiel embryonnaire et situés en particulier autour des petits vaisseaux. Toute différente est la conception de MOLLENDORF aux yeux duquel l'ensemble des fibroblastes du tissu conjonctif constitue un véritable réseau syncytial de caractère embryonnaire dont les éléments ont gardé un potentiel embryonnaire des plus étendus. Cette conception ne laisse plus persister l'individualité des cellules migratrices au repos (éléments essentiels de la doctrine de MAXIMOW); elles ne représentent plus que des segments temporairement isolés du réseau fibroblastique. Ainsi l'absorption des colorants vitaux qui pour MAXIMOW était un attribut essentiel des cellules migratrices au repos, pourrait s'effectuer au niveau des fibroblastes eux-mêmes dans certaines conditions. Pour MOLLENDORF les macrophages des tissus enflammés ne proviennent pas du sang mais des fibroblastes par amiotoses répétées, et il en est de même de certains leucocytes granuleux. Mais d'autres auteurs ont contesté qu'il s'agisse de véritables macrophages : ils n'exerceraient aucune action sur les bactéries et représenteraient des éléments dégénérés. BLOOM (*Arch. f. Zellsf.* t. XI, 1931) après avoir exposé les opinions en présence conclut que les leucocytes granuleux et les polyblastes de l'inflammation sont presque uniquement d'origine hématogène. Le fibroblaste pourrait bien dans les cultures de tissus donner quelques macrophages, mais dans les tissus enflammés le fait resterait rare. Il insiste d'ailleurs sur la difficulté de caractériser un fibroblaste en dehors du tissu conjonctif lâche normal. BRUNI (*C. R. Ass. Anat.*, 1926) observe également après injection de colorants vitaux une imprégnation des fibroblastes et de certains capillaires endothéliaux (tissu adipeux). Son intensité ainsi que la transformation ultérieure en histiocytes et macrophages sont exclusivement liées à la dose employée.

LÉVI, de Turin, dans son *Traité d'Histologie*, a très bien exposé l'historique général de la question et souligne les points faibles de la doctrine d'ASCHOFF. La première

doctrine uniciste fut celle de MALL, qui envisageait exclusivement le réticulum. L'embryologiste américain considérait celui-ci comme identique au niveau du foie, des glandes endocrines et des ganglions lymphatiques, fait qui ne tarda pas à être contesté.

2° L'école d'ASCHOFF, d'après l'anatomie générale et surtout l'histopathologie, a réuni en un seul groupe des organes dont le stroma offrait des éléments à aptitude phagocytaire et une charpente réticulée en connexion génétique ou topographique avec les précédents. Il comprend le S. R. E. et toutes les glandes endocrines à vaisseaux sinusoides, mais les limites du système se modifient selon d'autres conceptions secondaires ; elles s'étendent, si on veut accepter la conception ancienne de MARCHAND, sur les éléments péricapillaires de certains organes à adventice réticulée. LÉVI souligne l'incertitude de ces critères et note que le réticulum se retrouve entre les fibres musculaires, dans les membranes basales des glandes exocrines, en dehors de toute propriété phagocytaire des éléments qu'il revêt et qui contribuent à sa genèse ; on comprend mal le lien qu'il peut y avoir entre la phagocytose et la constitution générale du stroma ; si on veut incorporer au S. R. E. quelques parties spéciales du tissu conjonctif, on devrait alors l'y mettre tout entier puisque le réticulum et selon certains auteurs la disposition syncytiale sont sur des caractères généraux de ce tissu. En résumé l'extension actuelle du S. R. E. d'après les critères mêmes que l'école d'ASCHOFF lui reconnaissait initialement, ne permet plus d'y voir un système vraiment spécial par sa morphologie et comme le remarque BRUNI, sa distinction de l'ensemble du tissu conjonctif devient très discutable.

II. — *La conception de l'endothélium spécifique
ou du phagocyte endothélial.*

Depuis les études de MALLORY, divers auteurs admettent que l'endothélium sanguin en général a une valeur fonctionnelle spéciale et que le S. R. E. lui doit son activité ou même son unité physiologique. *C'est ainsi qu'EVANS (1915) a proposé pour le S. R. E. le terme d'endothélium spécifique.*

Les bases de la doctrine sont les suivantes :

1^o *Fonction granulopexique* plus ou moins active, vis-à-vis des substances diverses.

a) CARBONE COLLOÏDAL. — Etudes de Mac JUNKIN, de FOOT, de STILWELL (*Folia hematologica*, 1926) ;

b) COLORANTS VITAUX. — HERZOG a suivi sur la langue du crapaud la phagocytose de l'encre de Chine par les cellules endothéliales qui se détachent ensuite, passent dans la circulation à l'état de mononucléaires et envahissent le tissu conjonctif du voisinage où leur surcharge d'encre permet de les suivre. Cette affinité générale du système vasculaire pour les colorants vitaux est contestée par TSASCHIN, KIYONO, MAXIMOV. Ce dernier, acceptant seulement la pexie temporaire du carbone sans réaction endothéliale soutient qu'une fois sa filtration achevée à travers l'endothélium,

ce sont les histiocytes périvasculaires qui le phagocytent.

2^o *Genèse d'éléments phagocytaires mobiles, polyblastés ou monocytes.* Elle est soutenue par Mac JUNKIN et FOOT : après injection de carbone ils observent des mitoses dans des cellules endothéliales bourrées de grains et retrouvent d'autre part dans la lumière des éléments livrés également chargés de grains. MAXIMOW objecte que ce dernier fait n'est pas un argument suffisant, il concède seulement l'évolution fibroblastique qu'il observe dans l'inflammation et les cultures de tissus. LEWIS, dans les inflammations aseptiques, nie également les macrophages endothéliaux, STILLWELL, comme LANG (*Arch. Pathol. and Laborator. Med.*, 1926) contestent de même l'origine endothéliale du monocyte. MALLORY, sous le nom de leucocytes endothéliaux avait décrit les monocytes actuels, mais aux yeux de MAXIMOW son endothélium représente précisément l'assise histiocyttaire du S.R.E. Toutefois SABIN, DOAN et CUNNINGHAM maintiennent le rôle génétique de l'endothélium à propos des clasmatoctes. OELLER, TOPPICH, SIEGMUND (*Verhandl. der Deutsch. Pathol. Gesellsch.*, 1925) attribuent à l'endothélium vasculaire des poumons, la genèse des macrophages dans les réactions allergiques, HERTZOG envisage l'origine endothéliale, non seulement des histiocytes, mais d'éléments divers : ostéoblastes, muscles lisses, etc...

La réaction macrophagique de l'endothélium et capillaires pulmonaires décrite par PERMAN, est au contraire niée par ASCHOFF et LANG.

3^o *Rôle dans la cicatrisation et les granulomes* particulièrement étudié par Mac JUNKIN. Action macrophagique locale dans les hématomes expérimentaux, etc. Origine endothéliale des ostéoclastes dans les tumeurs à cellules géantes des os ;

4^o *Réaction dans l'intoxication* par certaines substances exogènes par absorption du cuivre dans l'hémochromatose (MALLORY) ;

5^o *Dans les maladies infectieuses*, réaction plus ou moins marquée, elle déborderait ordinairement le cadre du S. R. E., par exemple dans le typhus exanthématique et le typhus pourpré (études de WOLBACH, TODD et PALFREY), la fièvre des tranchées, la rougeole (MALLORY et MEDDLAR), la réaction, minime pour les cocci, est beaucoup plus marquée pour les bacilles à gaine lipoïdique (tuberculose, lèpre) résistant aux macrophages. Dans la fièvre typhoïde, réaction vasculaire intense, entraînant l'obstruction des vaisseaux capillaires (d'où les infarctus pulmonaires microscopiques et les ulcérations de l'intestin). Observation de SCHILLING sur cette leucocytose ou monocytose endothéliale dans la variole (1916) et l'endocardite maligne (1919). Rôle de l'endothélium et des monocytes dans les premiers stades de la tuberculose contredisant ou

complétant les conclusions anciennes sur le rôle exclusif des polynucléaires ;

6° *Dans l'hémolyse* (anémie pernicieuse, ictères, etc.), observations diverses dont la plupart sont toutefois antérieures aux recherches sur le S. R. E.

III. — *Relations histo-physiologiques de la cellule de K. avec l'endothélium d'une part et le S.R.E. de l'autre.*

A) CONTRACTILITÉ. — Elle paraît moindre que celle de l'endothélium vasculaire en général en raison des connexions spéciales avec la travée épithéliale. Rappelons toutefois que ZIMMERMANN y a retrouvé et décrit les péricytes qui, dans la physiologie générale des capillaires, représenteraient le siège prédominant (et même exclusif suivant certains auteurs) de la contractilité. Les cellules musculaires de Rouget seraient pour KROGH et d'autres auteurs une simple variété de ces péricytes. Au contraire, ASHOFF et OHNO les rattacheraient aux histiocytes en général. Quoiqu'il en soit, *les fibrilles contractiles font défaut dans les péricytes comme dans les endocytes, ainsi d'ailleurs que dans le revêtement endothélial des capillaires en général* (voir les remarques déjà faites à propos de l'organogénie et se reporter à l'exposé récent de BENNINGHOFF dans *Manuel d'Anat. Microscop.*, de VON MOLLENDORFF).

Par contre, dans les cultures, on verra plus loin que la cellule de K. montre des striations de même ordre (bien que moins marquées) que celles de fibres lisses.

B) POUVOIR HÉMOLYTIQUE. — C'est plutôt une fonction du S.R.E. en général, comme d'ailleurs la genèse des pigments biliaires qui s'y rattache. Elle paraît être prédominante dans la rate, d'où la notion des ictères et cirrhoses hépatiques liés à des réactions générales du S.R.E, ou même de la rate seule.

Pour la rate deux mécanismes peuvent coexister : la phagocytose directe des globules, ou l'hémolyse extra-cellulaire par des ferments ou anticorps : laquage de l'hémoglobine puis formation de pigments et phagocytose de ce dernier.

C) RÔLE ANTIXÉNIQUE. — Il faut distinguer la simple fixation ou pexie de la phagocytose ; on oublie parfois que la phagocytose telle que la décrivait METCHNIKOFF n'était pas constituée seulement par l'englobement du microbe mais par une digestion extra-cellulaire qui commençait une fois l'englobement terminé. Rappelons comme l'a reconnu ASCHOFF lui-même que son S. R. E. n'est que le système de macrophages de Metchnikoff, ses études et celles qui ont suivi lui ont apporté une extension des précisions et modifications diverses mais elles n'ont pas modifié dans ses

points essentiels la doctrine édifiée à l'Institut Pasteur par le célèbre biologiste. Aussi, un pathologiste Italien des plus éminents, PIANÈSE, a pu écrire :

« Que les fonctions qui semblent jusqu'à présent indiscutablement vraies ne sont pas nouvelles ; et que celles qui sont nouvelles ne semblent pas jusqu'ici sûrement démontrées ».

On attache actuellement plus d'importance que METCHNIKOFF à la simple fixation ou bactériopexie, c'est-à-dire à l'englobement, suivi ou non de digestion. FIESSINGER, dans ses récentes publications, distingue la bactériopexie circulante et la bactériopexie fixée. Albert WEIL vient d'étudier spécialement la question à propos des facteurs de dispersion et de localisation de l'infection tuberculeuse.

« La bactériopexie circulante, dit-il, est surtout opérée, fait qui n'est pas nettement précisé par FIESSINGER, et qui a autrefois été remarqué par BORREL, par les leucocytes polynucléaires. Le polynucléaire est le pivot de fixation principal de la bactérie et du fait de son entraînement dans les courants lymphatique et sanguin, le vecteur principal de l'agent septique. L'englobement des bactéries par le polynucléaire est un processus immédiat. Concomitamment à la bactériopexie circulante, et lui faisant suite, a lieu la bactériopexie fixée. Elle se fait suivant un déterminisme qui doit différer dans une certaine mesure aussi selon les diverses infections, fait dont ne parle pas non plus FIESSINGER. Cette bactériopexie se fait essentiellement au niveau des cellules du S. R. E., mais il existe des éléments de la même famille dans le sang

et la lymphe, à savoir les monocytes. L'action de ces cellules qui sont des macrophages est d'ailleurs plus ou moins efficace selon les microbes en cause, mais elle est particulièrement utile dans le cas d'infection causée par des bactéries résistantes aux polynucléaires. Ces derniers ne peuvent qu'englober les bactéries sans les détruire et subissent même souvent leur action novice. De tels cas sont réalisés dans les diverses tuberculoses. Les macrophages, au contraire, se montrent souvent résistants au bacille de Koch. Leur action peut, dans certains cas, se borner à l'englobement ou à l'emmurement des bacilles dans des formations telles que les follicules comportant en leur centre de nombreuses cellules géantes. Dans d'autres cas, au contraire, il semble que certains macrophages puissent digérer et détruire plus ou moins complètement les bacilles de Koch.

On se reportera, pour le cas particulier de la tuberculose, aux études récentes de METALNIKOV et SECRETEVA (*Annales de l'I. Pasteur*, mars 1927), et des auteurs américains SABIN et DOAN (*J. of exper. Medicine*, déc. 1930) qui ont restauré le vieux terme de clasmatocyte dû à RANVIER.

En somme dans la plupart des exemples qu'on peut donner de granulopexie simple (colorants divers, toxines chimiques, endogènes ou microbiennes), la réaction des cellules de K. est associée à celle du S. R. E.

« Ce dernier comme le remarque MERKLEN se comporte du reste de façon différente selon les localisations régionales. la nature et la formule physico-chimique des produits en cause, les doses introduites, etc., celui de la rate est de tous le plus actif ; il intervient même en cas de carence des autres.

A cette pexie succède la réaction phagocytaire proprement dite suivie ou non de la mobilisation des éléments réactionnels du S. R. E. dans le courant sanguin. C'est sur l'origine exacte et le taux de ces derniers par rapport aux macrophages du sang que le désaccord règne ; la discussion continue également sur la durée et la signification du processus de blocage dont certains auteurs ont peut-être exagéré l'importance.

A cette action locale s'ajoute enfin l'élaboration des substances diverses ou anticorps, décrites sous des termes multiples : immunisines, agglutinines, hémolysines. Leur existence établie par METCHNIKOFF et BORDET est vraisemblablement liée à une réaction générale du S. R. E. Ici le rôle de la rate peut être prédominant et même exclusif, c'est le cas par exemple pour l'immunité vis-à-vis des tumeurs greffées à laquelle le biologiste américain WOGLOM vient de consacrer une étude qui est un modèle d'expérimentation méthodique (*Am. J. of cancer*, 1933).

L'étude du S. R. E. dans ses rapports avec l'immunité soulève des problèmes multiples que nous devons laisser de côté ici ; on se reportera à l'étude critique récente qui vient d'en être faite par JAFFÉ (*Physiolog. Review*, 1933).

D) HÉMATOPOIÈSE. — En dehors de la leuco et de l'érythropoièse (le foie et la rate ne participant à cette dernière que chez l'embryon) le S.R.E.

serait le lieu d'origine exclusif d'une troisième variété de leucocytes, les histiocytes ou monocytes. Nous avons vu, à propos de la doctrine du phagocyte endothélial qu'un grand désaccord règne sur ce point. D'autre part la reviviscence des aptitudes hématopoiétiques du S.R.E. dans certaines hyperplasies réactionnelles plus ou moins systématisées, a été signalée plus haut à propos des cellules de K. (hérédo-syphilis, anémie pernicieuse, leucémies, etc...). BOUIN dans son *Traité d'Histologie*, figure, d'après OBERLING, une transformation myéloïde avec multiplication des cellules de K. chez une femme de 54 ans au cours d'une splénomégalie lipoïdique, une partie des cellules s'est chargée de graisse et de lipoïdes et une autre donne naissance à des éléments myéloïdes. Nous allons retrouver plus loin cette évolution hématopoiétique, non seulement dans les tumeurs du S.R.E. hépatique et splénique mais dans les endothéliomes sanguins de sièges divers et même dans les tumeurs du tissu adipeux. Il faut noter que l'opinion de MAXIMOW après ses dernières recherches, différerait de celle qu'il avait émise dans ses mémoires antérieurs, en particulier celui de 1924 et que nous avons résumée à propos de l'organo-génie. Dans son exposé du traité de COWDRY (1928) il indique (à la p. 472) les études récentes attribuant, comme il l'avait fait lui-même, un rôle hématopoiétique aux histiocytes. La conception de l'hémohistioblaste de FERRATA envisagé comme élé-

ment polyvalent, lui paraît aussi excessive que celle d'HERZOG pour l'endothélium. Il mentionne les recherches de SIEGMUND (1923) et de DIECKMANN (1922), sur l'hématopoïèse extra-médullaire), celles de PASCHKIS (1926), de HOFF (1927), de JAFFÉ (1927), les cultures du foie d'axolotl faites par CHLOPIN, qui a pu y observer l'évolution polymorphe du réticulum (polyblastés, fibroblastés, éléments lymphocytaires et myéloïdes), le travail de VOLTERRA (*Mon. Zool. Ital.*, 1925) considérant les histiocytes périvasculaires comme des éléments mésenchymateux indifférenciés. Mais il ajoute ensuite que *ses dernières recherches* et celles de ses collaborateurs ne sont plus favorables à cette conception; les histiocytes représentent des éléments nettement différenciés, leur potentiel évolutif reste plus grand que celui des fibroblastés ou des endothéliums, ils peuvent engendrer des fibroblastés et même des cellules adipeuses, mais ils ne représentent pas une lignée-souche d'hématopoïèse.

E) ELABORATION DE RÉTICULINE. — Elle reste à la fois dans le cadre des évolutions cellulaires de l'endothélium en général et du S. R. E. Sans faire ici l'étude détaillée de cette question longtemps discutée par les histologistes, il est aujourd'hui établi que les endothéliums sanguins peuvent élaborer directement des fibres réticulées aussi bien que le tissu de soutien des organes lymphoïdes et hématopoïétiques. L'imprégnation au nitrate d'ar-

gent a donné lieu à des conclusions plus ou moins contradictoires. MALLORY et PARKER contestaient cette genèse des fibrilles qui selon eux n'appartiendrait qu'aux fibro-blastes. CORNER vient de la démontrer pour les endothéliums d'une série d'organes : (corps jaune, surrénales, etc.) et tout récemment RINEHART soutenant également leur origine endothéliale insiste sur la présence de formes de transition entre le réticulum proprement dit de nature pré-collagène, et les fibrilles conjonctive-vraies de nature collagène.

F) ROLE DANS LE MÉTABOLISME NORMAL OU PATHOLOGIQUE DU CHOLESTÉROL ET DES LIPOIDES. — Ici l'activité de la cellule de K. s'exerce exclusivement dans le cadre du S. R. E. Divers expérimentateurs (ANITSCHKOFF en particulier) ont obtenu un degré variable de cholestérinémie après injection ou ingestion de substances de la série du cholestérol. On observe en pareil cas, à l'examen histologique, une surcharge générale du S. R. E. un peu moins marquée toutefois pour la cellule de K. que pour l'endothélium et le réticulum spléniques.

Mais ce sont surtout les lésions de pathologie humaine qui nous montrent ici la réaction du S. R. E. avec prédominance splénique.

1^o *Maladie de Gaucher*, souvent familiale, frappe de préférence le sexe féminin. Hypertrophie progressive de la rate, début insidieux à évolution chro-

nique, ultra-chronique même, suivant l'expression de PICK. Rate de volume parfois énorme. Hypertrophie hépatique secondaire. Troubles fréquents de diathèse hémorragique, épistaxis, purpura, etc. Adénopathie ganglionnaire inconstante ou secondaire. Pigmentation anormale, tardive, liée à l'hémochromatose. Période cachectique terminale. Evolution parfois rapide (nourrisson).

Histologiquement, cellules caractéristiques, volumineuses avec de grandes variations de forme et de taille, parfois cellules géantes à noyaux multiples. Architecture vacuolaire ou réticulée. Masses cyanophiles d'aspect homogène ou au contraire cristalloïdien avec parfois stratification. Il ne s'agit ni de graisses ni d'amyloïdes, mais d'un composé lipo-protéique à structure complexe ; phosphatides accouplées à des cérébrosides, actuellement désigné sous le nom de kérasine.

Dans la rate, l'infiltration gaucherienne débute, selon OBERLING, dans les corpuscules de Malpighi et les cordons de Billroth. Les sinus eux-mêmes sont d'abord respectés. Selon les uns, les cellules ne proviennent que du réticulum ; selon les autres, l'endothélium est également intéressé. OBERLING souligne que la présence du sang entre les cellules de Gaucher n'a pas, en faveur de l'origine endothéliale, la valeur qu'on lui attribuait. GRYNFELT et GUIBERT soutiennent l'origine mixte.

Dans la zone périportale du foie, origine histio-

cytaire mais dans le lobule, transformation probable des cellules de K. Ici toutefois, l'interprétation reste difficile : les cellules de Gaucher occupent souvent la place des cellules de K., mais les formes de transition restent difficiles à mettre en évidence. Toutefois, l'unité fonctionnelle actuellement reconnue de l'endothélium et des cellules de K. *ne permet guère d'écarter la transformation gauchérienne de ces dernières*, à moins d'attribuer au péricyte une individualité qui est contestée par la plupart des histologistes.

Ganglions et moelle : transformation gauchérienne *idem* du tissu réticulaire, avec infiltration secondaire du tissu osseux qui se ramollit. L'infiltration du poumon avec présence de cellules de Gaucher dans les crachats vient d'être mise en évidence par l'observation remarquable de MERKLEN (*Ann. de Méd.*, 1933). La localisation splénique seule connue au début ne représente que le foyer initial ou prédominant. Il s'agit d'une lésion systématisée du S. R. E. Deux conceptions pathogéniques contradictoires :

a) *Réaction secondaire passive du S. R. E.*, déterminée par la présence dans le sang des substances anormales de la série protéique. Les cellules réticulo-endothéliales qui les absorbent se transformeraient en cellules de Gaucher. Cette pathogénie paraît la plus vraisemblable et OBERLING invoque entre autres arguments, les réactions analogues

du S. R. E. dans la cholestérinémie expérimentale par ingestion ou injection de substances diverses. KUCZINSKI par alimentation riche en caséine obtient chez le rat une hypertrophie réticulaire très voisine de la lésion gauchérienne.

b) *Réaction active anormale du S. R. E.* dont les cellules absorbent et transforment des substances qui lui restent indifférentes à l'état normal. Opinion soutenue par KRAUS.

c) *Hypothèse de l'origine myéloblastique* formulée par WAUGH et Mac INTOSH. Cette dismyélopoïèse paraît contredite tant par l'histopathologie que par l'expérimentation.

2^o *Maladie de Pick ou splénomégalie lipéidocellulaire.* — Comme dans la précédente, caractère familial, prédisposition pour le sexe féminin et la race juive. Mais apparition exclusive chez des nourrissons. Tuméfaction spléno-hépatique précoce. Evolution toujours rapide. Foie de couleur jaune et rate gris-jaunâtre. Adénopathie ganglionnaire constante, frappant surtout les ganglions mésentériques. Hypertrophie surrénale. Histologiquement : grandes cellules à cytoplasme plus homogène, bourrées de phosphatides et d'éthers de cholestérine et ne se colorant que faiblement par le scharlach et le bleu de Nil.

Infiltration viscérale beaucoup plus étendue (ganglions, poumons, thymus, pancréas, surrénales, reins, glomérules rénaux) intéressant des éléments

divers (histiocytes et cellules adventicielles) en dehors même du réticulum et des endothéliums. Les liens histogénétiques et pathologiques avec la forme précédente sont toujours discutés.

3^o *Diabète gras*. — Cordons de Billroth de la rate remplacés par de volumineux éléments d'aspect vacuolaire ou spumeux. Cellules endothéliales souvent intactes. Présence de lipoïdes du groupe des phosphatides, fortement colorés par la méthode de Weigert pour la myéline, ainsi que d'éthers de la cholestérine et des graisses neutres. Infiltration tantôt localisée à la rate, tantôt étendue aux ganglions, à la moelle et au foie. Analogie générale avec les lésions de la cholestérinémie expérimentale du lapin mais distinction nette avec la maladie de Gaucher.

4^o *Xanthômes et xanthélasmas*. — Egalement associés à la cholestérinémie, mais constituent une localisation spéciale aux segments cutanés du S. R. E. (réseau trophomélanique discuté de BORREL). Nous ne la retiendrons pas ici.

G) PROLIFÉRATIONS PATHOLOGIQUES DU S. R. E. RÉTICULOSES ET LEUCÉMIES. — Elles ont fourni à divers auteurs des arguments en faveur de l'unité fonctionnelle morphologique du S. R. E. En particulier, MERKLEN et WOLFF estiment qu'on doit démembrer le groupe général des mononucléaires granuleux, à l'état normal et dans les leucémies,

pour mettre à part, comme issus du S. R. E., les monocytes granuleux ou non, identifiables dans ce dernier cas par les caractères des noyaux; ils soulignent que d'une façon générale les monocytes font défaut dans le canal thoracique et sont au contraire nombreux dans le sang veineux sortant de la rate et du foie. GOUNELLE (thèse Strasbourg, 1927, dans le laboratoire de MERKLEN) a suivi expérimentalement le développement des monocytes aux dépens du S. R. E.

« Dans les leucémies chroniques, dit MERKLEN, ce sont des monocytes adultes qui sont en cause; dans les leucémies aiguës, ce sont des éléments jeunes de type monoblastique. Il arrive d'autre part que la monocythémie évolue en même temps qu'une leucémie myéloïde ou apparaisse à titre d'épisode au cours de cette dernière, elle accompagne beaucoup plus rarement la leucémie lymphoïde. Il peut exister enfin des proliférations histio-monocytaires au cours des anémies graves » (*Paris Medical*, 1928).

D'autre part, outre les leucémies à monocytes, MERKLEN et WOLFF ont essayé d'isoler les monocytoses plus ou moins aiguës ou transitoires; ils distinguent ici la monocytose endothéliale de l'endocardite et la monocytose réticulaire de la typhoïde. (On a vu plus haut que dans cette dernière la réaction était surtout endothéliale suivant MALLORY). La lymphogranulomatose serait pour certains une affection systématisée du S. R. E. CORONINI a décrit et figuré aux premiers stades des lésions hépatiques, la prolifération des cellules de K.

H) TUMEURS PROPREMENT DITES. — Ici l'incertitude est encore plus grande ; nous comparerons plus loin les caractères des tumeurs développées aux dépens du S. R. E. des ganglions, de la rate et du foie, et de la moelle osseuse, nous y retrouverons des homologies incontestables, mais limitées, qui ne nous paraîtront pas suffisantes pour individualiser un nouveau type néoplasique, vraiment distinct. D'autre part, en dehors même du S. R. E. l'idée d'une prolifération néoplasique d'histiocytes, dans certaines tumeurs, jusqu'ici considérées comme sarcomes, a été envisagée à la suite de cultures de tissus faites sur diverses tumeurs par CARREL (Sarcomes de Rous, sarcomes de Carrel par l'indol ou le goudron) ; elles ont mis en évidence la sortie de macrophages ou monocytes représentant probablement le substratum de l'agent pathogène infectieux ou toxique.

Ces faits furent retrouvés dans le sarcome spontané du rat par LEWIS et d'autres ; ensuite CARREL, allant plus loin, envisagea la transformation du monocyte en fibroblaste, ce qui éliminait en somme complètement le rôle du stroma primitif dans la genèse du sarcome, ce dernier devenait une monocytose. Sur ce point il ne fut pas suivi par tous et LEWIS, en particulier, revenant en partie sur son opinion initiale, a récemment affirmé le rôle des fibroblastes du tissu conjonctif dans la genèse des sarcomes.

D'autre part MURRAY et BEGG ont récemment

étudié et mis en série, à l'Institut anglais du Cancer, une variété spéciale de sarcome de poule se reproduisant par filtrat mais offrant la structure spéciale de l'endothéliome sanguin avec éléments de types histiocytaires ou macrophagiques (surtout aux premiers stades). Malgré le grand intérêt de ces diverses études, il n'existe pas jusqu'ici d'étude générale établissant que les sarcomes de type fibroblastique ou polymorphe du tissu conjonctif en général sont vraiment destinés à être incorporés, plus ou moins complètement, dans le groupe éventuel des histiocyto-mes. Dans les sarcomatoses de la peau, divers auteurs et en particulier CAILLIAU à propos du mycosis fongoïde envisagent une prolifération du S. R. E., qui suivant les cas serait simplement hyperplasique (réticulose, histiocyto-se) ou maligne (réticulo-sarcome).

Cette conception en faveur de laquelle CAILLIAU a réuni de nombreux documents [Congrès de Dermatologie de Paris, 1923] offre un grand intérêt, mais ces lésions sont bien différentes de celles des sarcomes habituels développés dans le tissu conjonctif en général et les tissus de soutien.

APPENDICE

NOTES ET REMARQUES.

I

BOUIN souligne comme suit, dans son *Traité d'Histologie*, l'importance de la fonction de colloïdopexie et de colloïdostabilisation : « Elle s'exerce quand on introduit dans le sang ou quand se produisent, dans certaines conditions du métabolisme, des substances colloïdales en excès. Celles-ci provoquent un déséquilibre du milieu liquide intérieur contre lequel le système histiocytaire entre en jeu en retirant et en flocculant dans ses cellules l'excès de colloïdes. La présence de grains flocculés est la manifestation de cet attribut important (BRATIANO et LLOMBART).

Certains biologistes, à la suite d'ASCHOFF, LEPEHNE, EPPINGER, ont introduit le terme de blocage pour désigner l'engrassement par le matériel fixé du S. R. E. kupfférien et l'inhibition de sa capacité fonctionnelle. Cette notion est de plus en plus battue en brèche car, lorsque les conditions s'y prêtent, l'état de plénitude est parfaitement réversible. La thérapeutique colloïdale, dans certaines maladies, est basée sur ce pouvoir de fixer les colloïdes, fixation qui a pour résultat de surexciter les propriétés des histiocytes et de mettre en jeu toutes leurs potentialités fonctionnelles ».

II. — *Evolution fibroblastique des histiocytes.*

La plupart des études faites sur des cultures de cellules sanguines (sang normal ou même leucémique) s'accordent à démontrer l'évolution convergente des polyblastes, monocytes ou macrophages du sang, en polyblastes

histiogènes puis en fibroblastes ; la transformation du monocyte sarcomateux en fibroblaste reste toutefois contestée, mais moins à vrai dire dans la culture elle-même que dans la genèse et l'évolution des sarcomes spontanés.

III. — *Leucocytes endothéliaux.*

POLICARD, dans son *Manuel d'Histologie* expose à leur sujet une conception assez spéciale ; il n'admet pas la genèse des mononucléaires par des éléments endothéliaux desquamés dans le sang. Ces cellules endothéliales très aplaties, sont d'après lui, irréversiblement adaptées à des fonctions très définies et incapables d'une évolution vers d'autres formes ; néanmoins, dit-il, la conception du leucocyte endothélial correspond à quelque chose de très exact ; le grand mononucléaire ressemble aux cellules endothéliales jeunes des capillaires, il représente un lymphocyte, évoluant vers le type endothélial et entraîné dans le sang à un moment variable de son évolution. Fixés au niveau des parois endothéliales, les lymphocytes évoluent, leur protoplasme et leur noyau augmente et l'élément tend vers la forme de cellule endothéliale, mais avant que cette évolution soit terminée, beaucoup de ces lymphocytes tombent dans le torrent circulatoire.

Certains éléments de ce processus paraissent contradictoires, mais, dans l'ensemble, cette conception se rapprocherait de la doctrine récente de MAXIMOW.

IV. — *Destruction et élimination par voie sanguine des histiocytes.*

CLASING (*Virchow Arch.*, 277, 1930) provoquant par injection intraveineuse d'encre de Chine ou de carmin une réaction macrophagique générale du S. R. E., observe que les histiocytes ainsi libérés dans le courant sanguin sont détruits dans la rate (par les cellules réticulaires),

dans le foie (par les cellules de K.) mais pas dans les capillaires pulmonaires qui les laissent intacts.

V. — *Hématopoïèses pathologiques au niveau de S. R. E.*

En dehors de l'œdème du nouveau-né, des anémies graves et des leucémies, qui ont été mentionnées précédemment, la reviviscence des aptitudes hématopoïétiques peut s'observer à la suite d'intoxications expérimentales diverses : [études de STERNBERG (lapin), de Fanny ALBRECHT, de LANG]. Après injection de colibacilles, etc., on trouve dans les divers organes du S. R. E. des foyers d'hémocytoblastes et d'éléments myéloïdes, pour certains d'entre eux croit à une origine mésenchymateuse plutôt qu'endothéliale. SIGMUND (toxine streptococcique), GRUBER (toxines paratyphiques atténuées chez le lapin) signalent l'hématopoïèse kupfférienne. LANG la conteste, croit qu'il s'agit simplement de leucocytes phagocytés; WERZBERG, utilisant des endotoxines spéciales, myélotoxines, spléno-toxiques décrit une phase de réaction hématopoïétique précédant la phase d'intoxication, elle intéresse d'abord la rate puis les ganglions et enfin le foie si la dose est considérable, et pour ce dernier, il insiste sur l'origine locale et non médullaire.

Signalons que MALYSCHEW dans la cicatrisation de lésions traumatiques aseptiques du foie, a décrit une réaction hématopoïétique des cellules de K. donnant en particulier des leucocytes. Ce dernier fait est contesté par d'autres, en particulier par GERLACH. GRUBER insiste comme ce dernier sur les erreurs d'interprétation auxquelles expose le lapin ; dans ces études expérimentales, il présenterait fréquemment des nodules d'hématopoïèse tardive spontanée.

VI. — *Variations liées à l'âge.*

Selon PFUHL, les cellules de K. de lapin adulte présentent des dimensions beaucoup plus grandes que celles des lapins jeunes et auraient dans certains cas un volume presque double.

VII

Dans les cirrhoses toxiques causées par l'atophan, BEAVER et ROBERTSON ont pu observer le début de la réticulose et son origine kupfférienne (*Ann. J. of Path.*, 1931). Dans l'intoxication par les sels de cuivre qui conduit à la cirrhose, HALL et MACKAY ont noté une réaction kupfférienne allant jusqu'à la formation de cellules géantes.

VIII

Les petits nodules du foie, dans la fièvre typhoïde ont fait l'objet d'une étude spéciale de GRAFF et de JAFFÉ, le premier insiste sur le caractère général de la réaction du S. R. E. et le second met en évidence les premiers stades de leur développement aux dépens des cellules de K.

IX

Dans la lymphogranulomatose, FOULON (*Ann. Anat. Path.*, 1931) a étudié dans les lésions hépatiques des formes de passage entre la cellule de K. et les cellules de Sternberg (éléments à noyaux multilobés).

X. — *Lignée souche des histiocytes dans la leucémie.
Hémohistioblastes et monocytes.*

On a vu plus haut les réserves faites par MAXIMOW au sujet de la doctrine de FERRATA sur l'hémohistioblaste.

Ce dernier représente pour l'histologiste italien la lignée souche des monocytes et des lymphocytes et les leucocytes granuleux pourraient en dériver sans passer par le stade de myéloblaste; l'hémohistioblaste a été retrouvé dans la leucémie lymphoïde par GASBARRINI (*Hématologica*, 1920), par REITANO dans la leucémie à monocytes (*idem*, 1922), dans 5 cas de leucémie myéloïde et 3 de leucémie lymphoïde par ESPOSITO (*idem*, 1923), dans 4 cas de leucémie myéloïde et 1 de lymphoïde par RICHTER (*Ann. J. Med. Sc.*, 169, 1925), par MASSAZZA (*Hématol.*, 1925) dans une anémie grave de la grossesse. Mais divers hématologistes ont fait des objections à FERRATA, ils considèrent comme MAXIMOW que certains caractères de l'élément ainsi individualisé représentent des artefacts ou altérations en rapport avec la technique hématologique. LAMBIN et RINGOEN soulignent d'autre part que le noyau ne rappelle pas celui du réticulo-endothélium au repos ou de son dérivé, le macrophage histiocytaire. FERRATA reconnaissant ce fait soutient néanmoins que son hémohistioblaste dérive du réticulo-endothélium et que son noyau d'aspect spongieux à réticulum clair, plus délié que celui de l'histiocyte et du monocyte mûr, rappellerait précisément celui des éléments mésenchymateux qui ont le caractère pluripotentiel.

MERKLEN et WOLF dans leurs études sur la leucémie à monocytes croient que la cellule de Ferrata représente simplement un monoblaste fragile (*Rev. de Méd.*, 1928); rappelons que pour Mac JUNKIN ce monocyte est issu de l'endothélium vasculaire général et que dans la doctrine d'ASCHOFF il naît de l'histiocyte ou du macrophage. Selon BLUM, il prend naissance dans les vaisseaux par transformation des petits lymphocytes; MAXIMOW envisage des sources diverses aux dépens du lymphocyte (prédominante) de l'histiocyte (qu'il a ensuite restreint) et des éléments mésenchymateux indifférenciés. Cette dernière origine qui constitue un des points fondamentaux de sa théorie, vient d'être confirmée plus ou

moins complètement par une série d'études récentes.

CUNNINGHAM, SABIN et DOAN (Mésenchyme des organes hématopoïétiques), FORKNER (*J. Exp. Méd.*, 52, 1930) (mésenchyme en général, rôle nul du S. R. E.)

RINEHART vient de reprendre la question (*Arch. of Path.*, 1932) d'un point de vue purement hématologique, il confirme les idées de FERRATA, les formes de transition rattachant les monocytes aux hémohistioblastes et les homologies de ce dernier avec la lignée mésenchymateuse indifférenciée, mais il n'exclut pas l'origine aux dépens du S. R. E. après stimulations fonctionnelles diverses.

CHAPITRE V

LES CULTURES DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE DU FOIE

LEWIS a établi le premier les caractères distinctifs de leurs évolutions cellulaires par rapport à celles des autres éléments constitutifs du foie et en particulier des fibroblastes. La question a été reprise peu après dans les études générales de LEVI et de POLICARD ; depuis, une série de travaux sont venus confirmer et préciser certains points particuliers. Récemment EPHRUSSI et DOBJANSKI ont spécialement étudié la transformation des cellules endothéliales de la culture en fibroblastes d'une part et macrophages ou histiocytes d'autre part. On a surtout utilisé jusqu'ici le foie de l'embryon de poulet (LYNCH, LEWIS, LEVI, BISCEGLIE, HORNING et RICHARDSON) ; d'autres (DOBROWOLSKI et GARGANO) ont expérimenté sur le foie des Sélaciens. CHLOPIN a utilisé celui de l'Axolotl. Le foie embryonnaire ou fœtal des mammifères est un objet moins favorable en raison de la présence des éléments hématopoiétiques souvent très abondants qui rendent l'interprétation très déli-

cate. Le fœtus de lapin a servi à BIANCHI et à EVANGELISTI, celui de cobaye à NICHOLLS ; POLICARD a utilisé celui du fœtus de rat.

Les résultats varient nécessairement suivant la nature du milieu utilisé.

LEWIS a utilisé le liquide de Locke et la fixation par les vapeurs d'iode. POLICARD a comparé la fixation en plasma provenant des mammifères ayant fourni les fœtus et les cultures en milieu salin. Il souligne l'avantage de ces dernières ; il a utilisé principalement la solution de Drew et celle de Pannet et Compton ; celle de Drew lui a donné de meilleurs résultats ; ces milieux salins étaient additionnés naturellement d'extraits embryonnaires. HORNING et RICHARDSON utilisent des embryons de poulet du 7^e jour au 10^e jour ; après avoir plongé les fragments dans du sérum sanguin, de pH 5, ils font la culture goutte pendante dans un milieu constitué par moitié de plasma et d'extrait embryonnaire donnant un pH final de 7,9. Ils fixent la culture par les vapeurs d'une solution osmique à 2/100.

BISCEGLIE se sert également d'embryons de poulet (5 à 18 jours) culture en goutte pendante à parties égales de plasma de poule et de suc embryonnaire dilué dans du tyrode. Il effectue ses repiquages après lavage au tyrode et division en deux du fragment (2 à 3 jours). Au total, il a pratiqué en 85 jours 32 repiquages. Il fixe au zenker-formol et mesure l'index cinétique dans la zone périphérique. Les cultures qui s'étalent sur la lamelle de la goutte pendante peuvent être étudiées après des colorations en masse rappelant celles d'un frottis. Les coupes en série sont unanimement reconnues comme moins utiles et d'une interprétation plus délicate. »

Résultats. — Dès la 24^e heure et jusqu'au 4^e jour, on observe une poussée d'éléments cellulaires émi-

grant hors du fragment, à ce moment elle se ralentit.

« En plus des cellules, dit POLICARD, il sort constamment hors du fragment une quantité souvent très considérable de matériaux albuminoïdes qui après être passés à l'état dissous dans le milieu de culture, donnent un coagulum en longs filaments rayonnant à partir du fragment. Les images de réseau et de filaments obtenues histologiquement permettent de penser qu'il s'agit de fibrine. Ce point est à souligner quand on se rappelle le rôle générateur de fibrinogène qui est reconnu au foie. Ce fait a été également signalé dans les cultures de foie d'embryon de poulet par LYNCH. Cet auteur appelle ces formations des débris. Mais cette formation de fibrine paraît être particulièrement abondante chez les mammifères. Elle est très caractéristique des cultures de tissu hépatiques ».

Envisageons maintenant successivement l'évolution des divers types cellulaires :

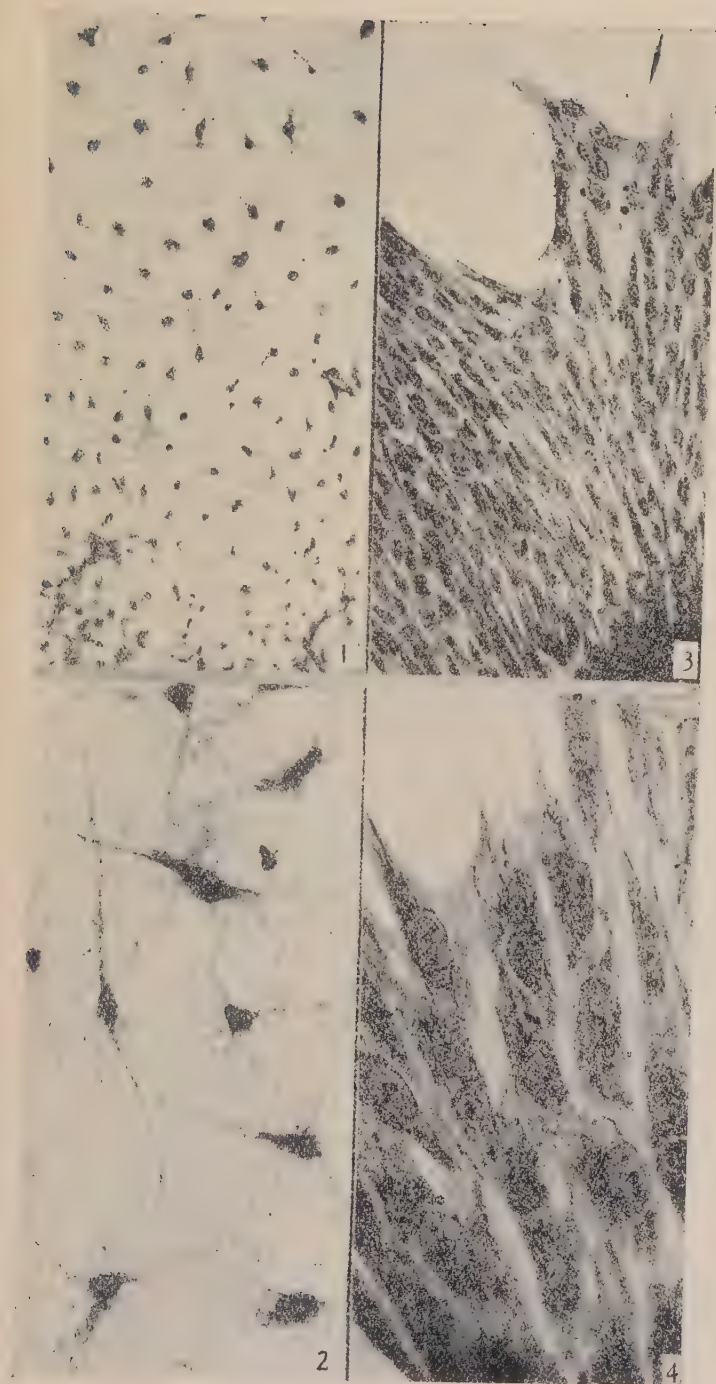
1^o *Les cellules glandulaires poussent difficilement et de façon tardive* (3^e et 4^e j.). — En pratique, une culture tout au plus sur 25 montre, selon POLICARD, des éléments hépatiques vraiment groupés et sans signes de cytolyse. Leur tendance à la migration est plutôt faible et tardive, surtout sur le plasma, elle serait plus précoce dans les milieux liquides, d'après BISCEGLIE. Ce dernier, comme DOLJANSKI, observe la croissance périphérique sous forme de membrane constituée par des éléments polygonaux juxtaposés. Il note la migration de quelques éléments isolés mais ces derniers dégèrent rapidement. Nouvel exemple, dit-il, de la

difficulté de la survie pour des *cellules épithéliales isolées et différenciées*. Il n'a pas retrouvé les bourgeons ou diverticules creux décrits par DOLJANSKI.

Ces éléments épithéliaux montrent des mitochondries, des vacuoles, des boules graisseuses osmiophiles, des granulations de nature indistincte, dont l'origine sécrétoire biliaire n'a pu être nettement établie, certains éléments sont binucléés et se multiplient par mitoses. LYNCH n'a pas vu ces dernières, probablement parce qu'il utilisait un milieu liquide, dit BISCEGLIE, qui trouve au troisième jour 12 à 15 % de mitoses. DOLJANSKI a pu obtenir des cultures épithéliales pures par un artifice élégant de technique. Il inactive par la chaleur le jus embryonnaire avant de l'incorporer, d'où inhibition de la croissance des éléments mésenchymateux, il ralentit d'autre part cette dernière qui peut également être ralentie en diminuant la fréquence des repiquages. On peut arriver au

FIG. 17. — Empruntée au mémoire de Lewis (*American Journal of Anatomy*, 1922, t. XXX), montre les dispositions histologiques différentes observées dans les cultures de mésenchyme embryonnaire de poulet (embryon de 8 jours, culture de 2 jours, côté gauche de la figure) et de l'endothélium vasculaire du foie (embryon de 7 jours, culture de 3 jours, côté droit de la figure).

En haut, faible grossissement de 146 ; *en bas*, 480. Les cellules mésenchymateuses étoilées, à prolongements délicats, paraissent constituer par leurs anastomoses un réseau transparent. La culture endothéliale prise à sa périphérie, montre une architecture générale réticulée mais avec des travées beaucoup plus épaisses. On y reconnaît, au fort grossissement des fibrilles. Les deux cultures ont reçu ici une coloration vitale par le vert Janus en solution diluée prolongée, jusqu'à imprégnation du chondriome ou des vacuoles. Elles ont été ensuite fixées par des vapeurs d'iode donnant aux corps cellulaires une teinte jaune brunâtre.



même résultat par la simple dilution du jus embryonnaire (confirmé par BISCEGLIE) ou en incorporant au milieu de très faibles doses de substances toxiques comme l'acide arsénieux. Dans ces conditions la culture épithéliale pure a pu être conservée longtemps (pendant deux mois, sans interruption par DOLJANSKI, jusqu'au 32^e passage par BISCEGLIE) et sa croissance, sous forme de membrane, se trouve maintenue. Le glycogène peut diminuer et même disparaître sans qu'on puisse conclure à une différenciation, du moins définitive. Il s'agit d'une modification temporaire liée à l'accroissement rapide et dès que ce dernier se ralentit, le glycogène reparaît. POLICARD remarquait que les cellules hépatiques

« semblent pousser non au contact même de la lamelle mais sur les lames endothéliales dont il vient d'être question. Il m'est difficile de dire s'il s'agit là d'un fait absolument constant. Mais on peut penser que les cellules hépatiques, pour cultiver et pousser hors du fragment, auraient besoin d'un support particulier, les cellules endothéliales, le développement préalable de celles-ci serait une condition de leur poussée. Ceci expliquerait que celle-ci soit si rare. Il y aurait en somme une sorte de liaison, de symbiose entre cellules endothéliales et cellules hépatiques ».

En fait, depuis l'époque à laquelle POLICARD faisait ces remarques (1924) on a pu obtenir le développement régulier des cultures épithéliales pures sans le concours de l'élément endothélial (se

reporter pour plus de précisions aux mémoires de BISCEGLIE, de NORDMAN et de DOLJANSKI). Ce

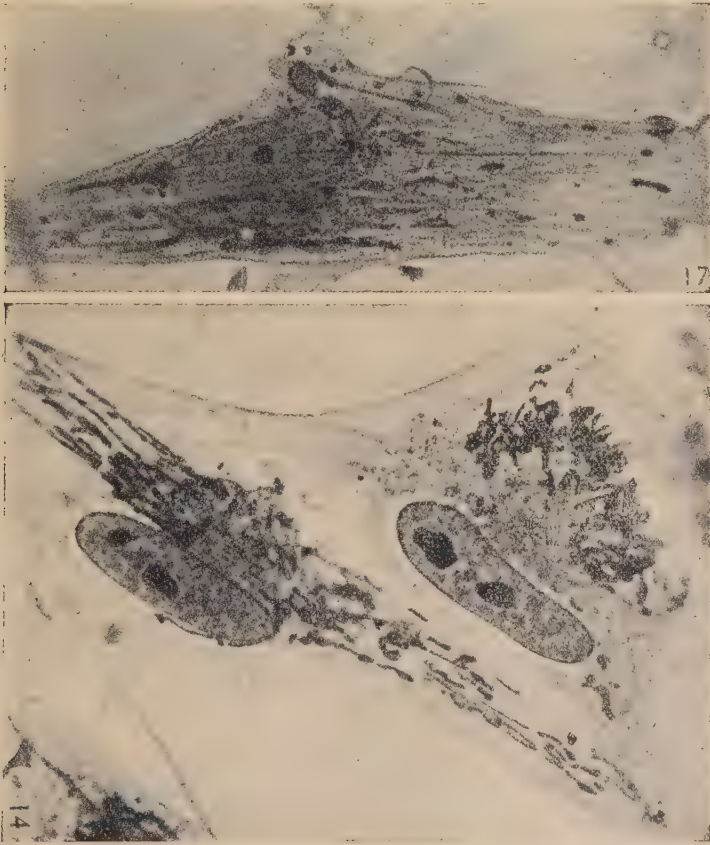


FIG. 18. — Auteur et technique : *idem*. Eléments des cultures endothéliales à un fort grossissement. En haut, dispositions fibrillaires myoïdes. Foie d'un embryon de 9 jours, culture de 3 jours. Grossissement : 1.030. En bas, embryon de 8 jours, culture de 6 jours. Mitochondries groupées de façon variable. Grossissement : 1.450.

dernier donne d'excellentes figures et souligne l'aspect spécial de la culture épithéliale.

« On ne constate jamais comme dans les autres cultures épithéliales des protubérances pointues et des dentelures. L'aspect d'une culture hépatique est si caractéristique que l'on peut la distinguer à l'œil nu ; non seulement d'une culture de mésenchyme, mais aussi de n'importe quelle autre culture épithéliale, les figures mitotiques sont très nombreuses, nous n'avons jamais pu voir de formes qui feraient supposer une division cellulaire directe et nous n'avons observé que très rarement les cellules bi-nucléées décrites par POLICARD ».

2° *Endothélium vasculaire*. — Ici la poussée est plus précoce (dès la 24^e heure) ; la culture devient pure au cours des passages suivants et quelquefois dès le premier repiquage en raison de la multiplication plus lente de l'épithélium. Cette pureté de la prolifération endothéliale s'observe surtout avec les stades embryonnaires précoces car jusqu'au dixième jour le foie du poulet ne montre qu'une charpente purement vasculaire. Les cellules endothéliales ont ici une disposition bien différente de celle des cellules hépatiques.

« Elles sont toujours grandes, dit LEVI, aplaties, quelquefois très allongées dans la direction de la migration, leur contour est irrégulier, elles sont anastomosées entre elles par de courtes digitations. Jamais je n'ai rencontré, dans des cultures d'endothélium, les longs prolongements qui caractérisent les fibroblastes... quelquefois elles forment une membrane d'aspect épithélial qui se rapproche beaucoup de celles qu'on obtient dans les cultures d'ectoderme à des stades précoces de développement. On y voit des chondriocontes de longueurs diverses sans orientation particulière. Seulement dans quelques cultures à cellules très allongées j'ai vu à la surface du cytoplasme, des fila-

ments très longs, raides, orientés dans la direction de l'axe cellulaire et qui arrivent jusqu'au bout distal dentelé de la cellule, et qui comme les chondriocontes sont appréciables aussi dans la culture vivante. Ces filaments avaient été vus seulement dans les cultures fixées par LEWIS qui les avait interprétées comme des produits artificiels. Ils ressemblent aux myofibrilles des myoblastes des cultures de myocarde ou des muscles volontaires et des cellules musculaires lisses. Sur leur interprétation il faut être réservé, il est possible que ce soient des filaments contractiles et que les modifications actives bien connues dans le calibre des capillaires dépendent de la contraction de ces cellules, bien que depuis les recherches de VIMTRUP et ZIMMERMANN, il semble que le rétrécissement et la dilatation active des capillaires dépendent plutôt de la contraction des cellules périvasculaires de Rouget.

On peut se demander pourquoi ces filaments n'existent pas dans toutes les cultures d'endothélium du foie. Malgré leur nature obscure, on ne saurait les interpréter autrement que comme un produit de différenciation cellulaire, et on comprend que lorsque les endothéliums se différencient, les formations fibrillaires perdent leur orientation, deviennent sinueuses et acquièrent les caractères des chondriocontes ; c'est exactement ce qui se produit dans les éléments musculaires lisses et striés. Au contraire lorsque cette différenciation ne se produit pas les fibrilles persistent également dans les cellules ».

3° *Apparition secondaire de fibroblastes et de macrophages histiocytaïres.* — Fait très important mais traduisant un processus très différent suivant les cas. POLICARD utilisant du foie d'embryons de rat assez avancés (15 à 18 jours) et ne pratiquant pas de repiquages, observait assez rarement la sortie de fibroblastes typiques et les rapportait

principalement à la capsule d'enveloppe de l'organe.

« Il s'agit, dit-il, d'éléments allongés en fuseaux, filant très loin du fragment et susceptibles de s'anastomoser entre eux par des prolongements très fins, ils ressemblent



FIG. 19. — Empruntée au livre d'Ephrussi sur la culture des tissus. Culture d'endothélium hépatique embryonnaire. Macrophages provenant de la transformation des cellules endothéliales. Les cellules sont étalées sur verre ; au milieu on remarque une cellule à centrosphère bien visible.

absolument aux fibroblastes obtenus par des cultures de tissu conjonctif. Sur 110 cultures du foie j'ai observé 10 fois la poussée des fibroblastes typiques. MICHEL dans ses recherches sur la culture de foie de fœtus de cobaye nie la valeur fibroblastique des éléments de ce genre. Pour lui ce sont des éléments mésenchymateux hématogènes.

« Dans mes observations, les fibroblastes constatés étaient absolument typiques et en ce qui les concerne l'hypothèse de MICHEL absolument insoutenable. Il est bien évident que ce sont des éléments mésenchymateux mais de type non embryonnaire, au contraire différencié en cellules conjonctives. Dans la culture ils ne se différencient pas et gardent leurs caractères essentiels. »

Les études plus récentes dans lesquelles la méthode des repiquages a pu être pratiquée (ce qui n'était pas le cas pour les cultures de POLICARD) ont abouti à une conception différente : celle de la transformation métaplasique de l'endothélium en fibroblastes (BISCEGLIE, DOLJANSKI, EPHRUSSI).

L'évolution des éléments endothéliaux, écrit DOLJANSKI (*C.R. S. B.*, t. 103, p. 858)

« s'est produite dans nos expériences de trois façons différentes :

a) en donnant naissance à des colonies composées de cellules du type fibroblastique ; b) en se transformant en histiocytes libres (macrophages), ou bien c) en persistant sous forme d'histiocytes fixes, c'est-à-dire en contact intime avec la membrane de l'épithélium hépatique. »

a) DÉVELOPPEMENT DES FIBROBLASTES. — EPHRUSSI l'observe un peu plus tard que DOLJANSKI, mais la voit persister beaucoup plus longtemps.

« La première prolifération des éléments d'aspect fibroblastique, dit-il, n'est que très faible au début et ne devient véritablement active qu'après le premier passage ; deux à trois jours plus tard les éléments proliférants

deviennent suffisamment abondants pour permettre de les isoler du fragment. Par la suite nous n'avions qu'à cultiver par la technique usuelle avec repiquage tous les deux jours cette mince couche de cellules isolées. Après 4, 5, 6 passages on obtient des colonies de cellules du type fibroblastique, ne présentant que peu de différences morphologiques par comparaison avec une souche isolée du cœur embryonnaire.

Un premier caractère important de nos cultures est la formation très intense de fibres collagènes. Une coupe passant par le centre de la colonie montre les éléments cellulaires englobés dans une masse compacte de collagène; à la périphérie cette masse est très nettement constituée par des couches concentriques de fibres collagènes. La vitesse avec laquelle le collagène est formé par les cultures peut être illustrée par sa reformation après un repiquage comportant une coupe médiane, 4 jours plus tard on retrouve une couche circulaire de fibres collagènes reconstituées, et au centre, les fibres sectionnées orientées tangentiellement au cercle décrit par les fibres de la couche extérieure. La formation du collagène par nos cultures est si intense qu'on peut affirmer sans hésitation que la culture entière prend part à sa fabrication. »

b) MACROPHAGES OU HISTIOCYTES. — Pour les mêmes raisons sans doute (pas de repiquage) POLICARD n'avait pas observé leur apparition.

« Les cellules endothéliales dans les cultures ne paraissent pas, dit-il, posséder une activité phagocytaire très grande. Certains éléments renfermant des éléments phagocytes, paraissent ressembler vaguement à des cellules. Mais je n'oserais pas affirmer leur identité. »

Le premier auteur qui ait reconnu les éléments macrophagiques est KAPEL (1926) (*C. R. S. B.*,

t. 95, p. 1108) mais il a cru à tort qu'il s'agissait de cellules hépatiques modifiées. Les études ultérieures de GAROFOLINI (*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1027, p. 672) et d'OKELLS ont soutenu avec raison leur origine mésenchymateuse, mais celle-ci a été définitivement mise en évidence par EPHRUSSI et DOLJANSKI, le premier les voit apparaître assez tardivement, lorsque la lignée fibroblastique précédemment décrite est arrivée au vingtième jour.

« Brusquement, dit-il, un changement se produit, un grand nombre de cellules amiboïdes libres apparaissent après un nouveau repiquage et viennent occuper la périphérie de la culture au-delà de la zone des cellules fibroblastiques leur formation devient de plus en plus intense et souvent après quelques repiquages toutes les cellules fibroblastiques se transforment en éléments amiboïdes ; alors leur culture devient impossible par la méthode précédemment employée (culture en goutte pendante dans un mélange à parties égales de plasma de poulet et d'extrait embryonnaire) ». Dans les cultures de Doljanski « pendant les deux premiers passages la prolifération fibroblastique est prédominante. Mais déjà, à partir du troisième la culture présente un aspect particulier, d'abord par petits groupes, puis en masses plus importantes, apparaissent de grandes cellules rondes et mobiles fortement vacuolisées. Leur nature macrophagique est hors de doute ; elle présente des membranes ondulantes typiques, elles phagocytent activement : assimilent intensément les colorants vitaux et possèdent un système caractéristique de vacuoles prenant le rouge neutre. Leur origine mésenchymateuse, dit-il, nous semble justifiée par deux raisons :

1^o Jamais les cultures épithéliales pures de foie que nous avons eu l'occasion d'observer pendant plusieurs

mois, n'ont donné naissance à des éléments macrophagiques ; leur apparition dans le cas de culture de foie, est toujours liée à la présence de mésenchyme, et l'élimination de ce dernier arrête immédiatement la production de macrophages ; 2^o) en explantant des fragments de foie d'un embryon coloré vitalement nous obtenons une émigration de macrophages fortement colorés et qui rend leur origine épithéliale peu vraisemblable ».

EPHRUSSI précise qu'à côté de la forme des cellules rondes qui se meuvent à l'aide de larges voiles hyaloplasmiques ou membranes ondulantes caractéristiques

« On en voit une autre variété à longs prolongements protoplasmiques lophopodes au bout desquels peuvent se développer ultérieurement des lamelles hyalines, comme le montre l'étude cinématographique que nous avons pu réaliser avec Mme François FRANCK. Sous cette seconde forme la cellule rappelle d'une manière frappante le clasmatocyte de Ranvier. Entre les cellules amiboïdes et les éléments fibroblastiques, on peut trouver tous les intermédiaires, par exemple des cellules encore réunies à leurs voisines et dont la surface est déjà recouverte de lamelles hyalines.

« Le déterminisme de l'apparition des cellules amiboïdes tantôt sous l'une, tantôt sous l'autre des deux formes est ici le même que pour les cellules amiboïdes d'origine fibroblastique, la forme est strictement fonction de la concentration de l'extrait embryonnaire employé. Seulement la concentration limite n'est pas la même dans les deux cas : tandis que les macrophages d'origine fibroblastique adoptent la forme ronde à partir d'une concentration limite de 25 % d'extrait embryonnaire, ceux d'origine endothéliale ne le font qu'à partir d'une concentration de 75 %. Une différence dans la physiologie de ces races cellulaires est ainsi mise en évidence. Il apparaît

que les cellules macrophages ne représentent pas une espèce cellulaire définie et qu'elles représentent bien plutôt un état morphologique particulier que peuvent prendre des cellules d'origine très diverse. Sous la forme macrophage, ces cellules présentent des caractéristiques communes : métachromasie, phagocytose, nutrition aux dépens des protéines du sérum, mais l'étude de leurs propriétés physiologiques montre qu'elles conservent entre elles quelques différences actuelles reflétant en quelque sorte leur différence d'origine ».

c) HISTIOCYTES FIXES. — DOLJANSKI paraît être le premier à les avoir identifiés. « Les cellules de Kupffer, dit-il, ne se rencontrent pas uniquement sous la forme fugitive de macrophages libres. En cultivant le parenchyme hépatique nous avons pu observer que la membrane épithéliale d'apparence homogène contenait assez souvent des éléments hétérogènes différents par leur structure, leurs dimensions et leurs caractères tinctoriaux des éléments épithéliaux environnants. Ils apparaissent comme des histiocytes typiques inclus dans la mosaïque de cellules épithéliales, leurs noyaux sont grands, vésiculeux, pauvres en chromatine, leur corps légèrement vacuolisé, ne présente pas de contours nets. Comme les cellules environnantes ces éléments contiennent beaucoup de graisse, mais accumulée de façon différente. Très souvent le protoplasma de la cellule apparaît comme sillonné par de longues fentes parallèles. Elles prennent fortement les colorants vitaux et se détachent alors très nettement sur le fond

clair de la membrane. Si elles se trouvent à la périphérie de la culture, elles peuvent s'en détacher sous forme de macrophages libres. Cette symbiose curieuse entre les cellules hépatiques et les cellules mésenchymateuses peut être durable. Nous l'avons, par exemple, observée dans des cultures âgées de 4 mois ».

4^o *Eléments dérivés du mésothélium péritonéal.*
— Selon HORNING et RICHARDSON, ils apparaissent (de préférence sur les cultures d'embryons du 10^e jour) sous forme de bourgeons qui viennent s'étaler en réseau sous la membrane endothéliaux-vasculaire. Ces derniers auteurs se sont attachés à préciser l'évolution différente de ces divers éléments dans les cultures à évolution prolongée. Les cellules hépatiques s'atrophient à partir de la 27^e heure, elles disparaissent à la 52^e heure. L'endothélium précède dans sa prolifération le mésothélium qui reste longtemps comme inhibé. A la 75^e heure apparition des fibroblastes dérivés de l'endothélium ; de la 95^e à la 106^e heure, disparition de la membrane endothéliale, multiplication des cellules mésenchymateuses libres, augmentation de nombre et d'activité des macrophages ou histiocytes. *Les auteurs insistent sur l'importance dans leur technique des lavages répétés éliminant toute action de cytolyse des éléments morts du milieu de culture.*

Ils notent d'autre part les variations liées à l'âge

des embryons. Avec le foie du 7^e jour, le mésothélium ne sort pas, les cellules hépatiques disparaissent rapidement. Les histiocytes ou macrophages sont déjà présents.

Avec le foie du 11^e jour, la transformation mésenchymateuse des éléments périphériques apparaît à la 84^e heure ;

Avec celui du 16^e jour, on observe la persistance prolongée de la membrane endothéliale, mais il y a en même temps une prolifération du mésothélium sous forme de réseau dense qui vient compliquer l'interprétation.

5° *Cellules de la série sanguine.* — Dans les stades avancés du foie de mammifères utilisé par POLICARD, la fonction hématopoïétique en pleine activité gêne l'étude de la culture des autres cellules. C'est pour éviter cet inconvénient qu'on a utilisé ordinairement le poulet à des stades plus jeunes.

« Au cours de la mise en culture, dit POLICARD, des quantités importantes de globules rouges s'échappent des fragments et se répandent dans le milieu. Ce fait est inévitable. Il faudrait des lavages répétés et évidemment nocifs pour expulser tous ces éléments hors des fragments. Avec les globules rouges, on voit sortir des fragments des érythroblastes et érythrocythes. On voit aussi des éléments plus volumineux avec un gros noyau central et des granulations cytoplasmiques arrondies. Ces éléments, contrairement aux premiers, sont capables d'adhérer à la lamelle. Leur nature exacte est difficile à déterminer. Il ne semble pas qu'il s'agisse de cellules hépatiques ni de cellules endothéliales. Je pense qu'il s'agit plutôt de cel-

lules de la série sanguine, leucocytes mononucléaires ou clasmatoctes. Mais la démonstration de cette hypothèse ne peut être donnée. Il s'agit plutôt d'une impression. Les petites cellules sanguines qui sortent si abondamment du fragment sont très fragiles. Elles meurent très vite. Leur noyau devient pycnotique et leur cytoplasme très clair. Toute la cellule prend un aspect contracté caractéristique. La fragilité de ces éléments ne doit pas nous étonner. Dans le foie, un nombre élevé de ces éléments dégénère. Au reste, leur transformation en globules rouges n'est-elle pas elle-même un état de dégénérescence ? »

6° *Mode d'origine des fibrilles dans les cultures de foie.* — On sait l'importance qu'a prise la question de l'origine métamorphique des fibrilles conjonctives aux dépens des coagula issus des milieux intérieurs (lymphe ou fibrine) depuis les études de BAITSSELL et de NAGEOTTE. Divers auteurs, en particulier MAXIMOW, HUZELLA, etc..., ont fait des constatations favorables à leur genèse directe au sein de la trame fibrineuse, mais sous l'influence toutefois des éléments conjonctifs du voisinage. LEWIS au contraire a réussi à observer la genèse de fibrilles aux dépens de l'exoplasme dans un milieu de culture complètement dépourvu de fibrine (liquide de Locke). LEVI (*Arch. f. exp. Zellsf.*, 1931) a récemment repris la question ; il avait déjà, dans ses études antérieures, observé l'apparition des fibrilles dans les cultures du foie embryonnaire de poulet et envisagé comme probable l'action de voisinage des éléments endothé-

liaux. Il figure dans ce nouveau mémoire des fibrilles ramifiées nées dans la culture (liquide de Ringer) au contact des éléments endothéliaux ou fibroblastiques ou simplement à leur voisinage en l'absence complète de substratum fibrineux. D'après la topographie de ces fibrilles, il conclut qu'une substance émanée de la cellule contribue à leur apparition.

En résumé, en laissant de côté les divergences secondaires d'ordre technique et théorique, les notions essentielles déjà acquises sont les suivantes : les cellules hépatiques peuvent se développer en culture pure par des artifices techniques divers en dehors desquels elles sont rapidement étouffées par la poussée prédominante des cellules de K. La différenciation des éléments épithéliaux s'effectue rapidement dès qu'ils sont isolés. Les cellules de K. poussent beaucoup plus vite et offrent au début un aspect myoïde caractéristique. *Si la culture est entretenue par repiquage, on observe une double évolution, fibroblastique d'une part, histiocyttaire ou macrophagique d'autre part* qui cadre avec les évolutions cellulaires des tumeurs.

Les réseaux de fibrilles se constituent par métamorphisme, en dehors des cellules elles-mêmes, mais à leur voisinage, *celles-ci contribuant à leur développement* par des facteurs d'ordre à la fois mécanique et biologique. La présence de fibrine n'est pas indispensable.

Ces derniers faits sont particulièrement impor-

tants pour le mécanisme des scléroses où réticuloses au début. Nous avons déjà noté que certains auteurs (FIESSINGER) après avoir envisagé d'abord leur interprétation par la doctrine du pur métamorphisme de Nageotte ont dû reconnaître qu'elle n'était pas satisfaisante.

Il est intéressant de comparer ces résultats :

1^o *Avec ceux apportés par les cultures de l'endothélium vasculaire en général.* Etudes récentes de HERZOG et SCHOPER (*Arch. f. exp. Zellforsch.*, 1931, t. XI) et de LEWIS (*Bull. John Hopkins Hospital*, avril 1931). Ce dernier, qui fait autorité dans la question, a pratiqué plus de 2.000 cultures à l'aide de téguments d'embryons de poulet de 7 à 8 jours. Il a suivi jour par jour la migration des capillaires endothéliaux au sein des éléments mésenchymateux. Leurs éléments se distinguent de ces derniers par leur forme moins ramifiée, leur cytoplasme plus dense et surtout leur tendance à former des plexus tantôt pleins, tantôt creusés d'une lumière vasculaire. Ces dispositions se reproduisent malgré l'absence de la tension sanguine et de la circulation auxquelles THOMA, comme on l'a vu plus haut, faisait jouer un rôle dans l'angioblastogénie normale. Selon LEWIS il est difficile d'établir s'il s'agit d'un véritable processus angioblastique au sein d'éléments jeunes indifférenciés ou simplement d'un déplacement en masse avec accroissement des capillaires préexistants. En faveur de cette dernière hypothèse on pourrait

remarquer que les plexus capillarisés ne renferment que des cellules sanguines dégénérées; LEWIS n'a pu observer nulle part une véritable hématopoïèse. Les cultures avaient une durée maxima de deux semaines, la disposition en plexus apparaissant du premier au cinquième jour. Au fur et à mesure de leur formation, les plexus disparaissent secondairement, leurs éléments s'incorporant au mésenchyme; LEWIS ne peut préciser s'il s'agit d'une véritable transformation parenchymateuse; par contre il élimine l'évolution macrophagique de l'endothélium, les macrophages observés provenant seulement de la trame interstitielle.

En résumé, jusqu'ici on n'a pu retrouver dans les cultures des capillaires endothéliaux la *double évolution macrophagique et fibroblastique*, bien établie dans les cultures kupffériennes ce qui tendrait plutôt à confirmer la distinction de MAXIMOW.

2^o *Avec ceux des cultures des divers segments du S. R. E.* Ici nous disposons de nombreux travaux dont l'analyse déborderait le cadre de notre étude. Pour la moelle osseuse on peut se reporter à l'étude de GROSSMANN (*Zieglers Beitr. f. Path. anat.*, 1923, Bd. 72) et pour les ganglions lymphatiques à celle de LEWIS et WEBSTER (*J. of Exp. Med.*, 1927, t. 34). Nous allons retenir seulement les observations faites sur la rate : Série d'études récentes de HUZELLA (*Arch. f. exp. Zellf.*, 1931, t. XI), FISCHER et DOLCHANSKI, ERDMANN, EIS-

NER et LASER, FAZZARI, RIOCH, SCHLOPIN, YAMAGUCHI (*Id.*, t. X), ce dernier donnant une bibliographie étendue. Elles montrent d'une façon générale la poussée de deux groupes d'éléments, les uns de type mésenchymateux, conduisant à des fibroblastes, les autres de type réticulé ou endothélial et qui engendrent seuls les macrophages ou polyblastes. YAMAGUCHI n'a pu vérifier l'évolution régressive du réticulo-endothélium en fibroblastes décrite par SCHLOPIN et MAXIMOW. Pas plus que MAXIMOW il n'a observé son évolution hémato-poïétique. SCHLOPIN est le seul qui l'ait décrite d'après un matériel spécial (axolotl). Enfin la poussée du mésothélium péritonéal bien étudiée dans les cultures de foie a été retrouvée ici par RIOCH. En somme ces données, bien qu'intéressantes, n'ont peut-être pas pour les homologues éventuelles des proliférations du S. R. E. un intérêt aussi direct que les tumeurs spléniques groupées plus loin.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

A la suite du cas communiqué par A. PEYRON, qui est le point de départ de cette étude, et que nous reproduisons *in extenso* d'après le *Bull. de l'Ass. Fr. pour l'étude du Cancer*, nous allons grouper tous les cas susceptibles de figurer dans le même groupe; on retrouvera au chap. VII les réserves qu'appellent certains d'entre eux.

CAS DE PEYRON, CORSY, SURMONT.

H..., 65 ans. Mort à la suite d'un ictère prolongé. Les renseignements cliniques manquent, les pièces ayant été simplement conservées avec l'étiquette provisoire d'angio-sarcome.

Macroscopiquement : Foie augmenté de volume, pesant 3 kilos 500, mais toujours en continuité avec la masse de l'organe dont il se dégage difficilement.

Microscopiquement : l'examen d'ensemble montre un polymorphisme qui se laisse facilement interpréter si on envisage d'abord les cavités sanguines. Celles-ci sont irrégulières, volumineuses et dilatées et diffèrent de celles des angiomes par deux caractères fondamentaux :

1° Les travées hépatiques, au lieu d'être refoulées en masse, restent enserrées dans l'intervalle des cavités

sanguines et, si on y observe les divers stades de leur dégénérescence atrophique, elles montrent d'autre part dans certains points des dispositions (à la vérité très inégales) d'hypertrophie compensatrice.

2° la paroi des lacs sanguins garde parfois par places une apparence normale comme dans les angiomes, mais on retrouve toujours dans le voisinage des zones de prolifération. L'endothélium qui tapisse les cavités sanguines

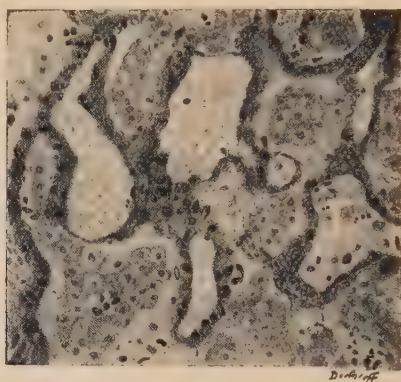


FIG. 20. — Cas Peyron. Vue d'ensemble montrant le contraste entre les parois vasculaires en voie de prolifération (noyaux foncés) et les travées hépatiques d'aspect clair situées dans leur intervalle.

est appliqué à la périphérie des travées hépatiques, mais alors que dans l'angiome caverneux ordinaire ces connexions s'effectuent par l'intermédiaire d'un tissu conjonctif normal simplement refoulé, on trouve ici une sorte de réseau paraissant en continuité avec la paroi vasculaire néoplasique et même issu de cette dernière. Examinons d'abord cette paroi elle-même ; son endothélium prolifère sous forme de bourgeons offrant des noyaux multiples qui font saillie dans la lumière, les limites cellulaires sont estompées ou absentes ; ses syncytiums pariétaux à leur début (et même à leurs stades avancés) sont plutôt localisés ; il est rare qu'ils s'étendent sur une longue étendue

ou qu'ils confluent secondairement. Ils restent juxtaposés, côte à côte, leur terme ultime étant la chute dans la lumière du vaisseau où on les retrouve plus ou moins dégénérés. Ces dispositions sont ainsi très différentes de

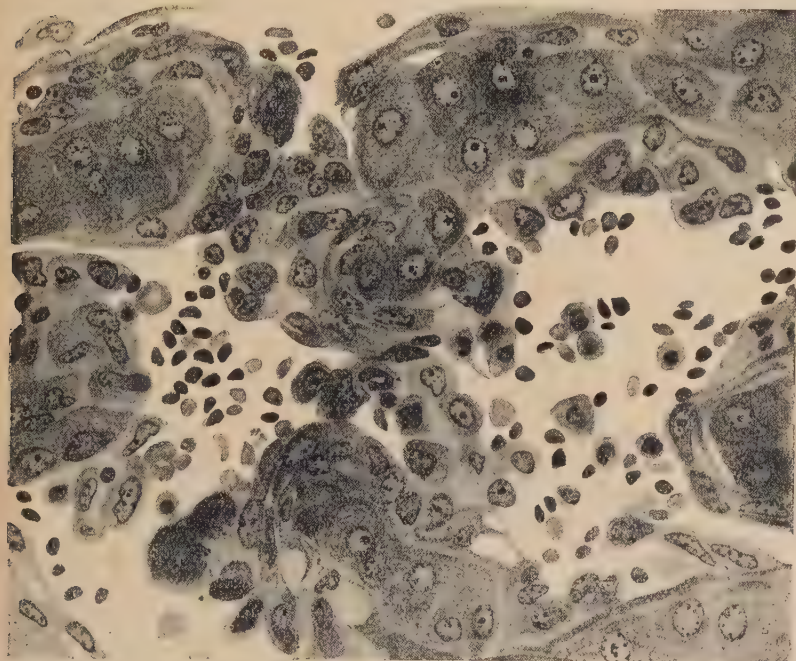


FIG. 21. — Cas Peyron. Figure en couleur reproduite en noir. Travées hépatiques d'aspect granuleux. Dans leur intervalle, cavités sanguines dont les parois irrégulières sont en cours de prolifération (éléments à noyaux foncés multiples). Dans les lumières, cellules mères des lignées érythro et leucoblastiques. Eosine orange. Folinidine.

celles de l'épithélioma chorioplacentaire dans lequel le vernis forme un revêtement continu doublé par l'assise de LANGHANS.

En outre, des connexions du syncytium avec les travées fibrinoïdes bien connues dans les placentomes ne se retrouvent qu'accessoirement dans notre tumeur.

Cette étude est assez délicate, comme l'est toujours.

celle des éléments endothéliaux d'un foie même normal. C'est surtout dans les angles de réflexion des travées et des sinusoides qu'il convient d'étudier attentivement la paroi vasculaire. Les premiers stades de sa prolifération se traduisent par une saillie accentuée, déformant ou même

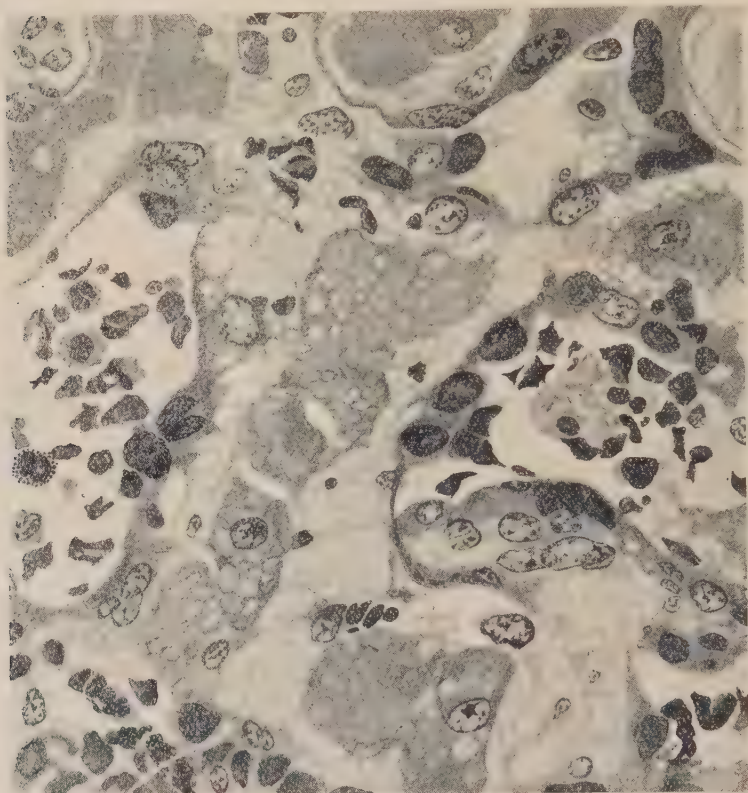


FIG. 22. — Empruntée au mémoire de Peyron, Corsy, Surmont (*Bull. Assoc. Cancer*, décembre 1926). Reproduction en noir d'une figure en couleurs après coloration à l'éosine orange, toluidine. On voit des travées hépatiques, reconnaissables à leur protoplasme granuleux et vacuolaire, dissociées par la prolifération endothéliale. A droite et à gauche, deux cavités sanguines qui montrent dans leur revêtement des noyaux fonceés irréguliers. Elles renferment des éléments de la série leucoblastique et érythroblastique. Ailleurs la tumeur offre les apparences réticulées et les massifs pleins des figures suivantes.

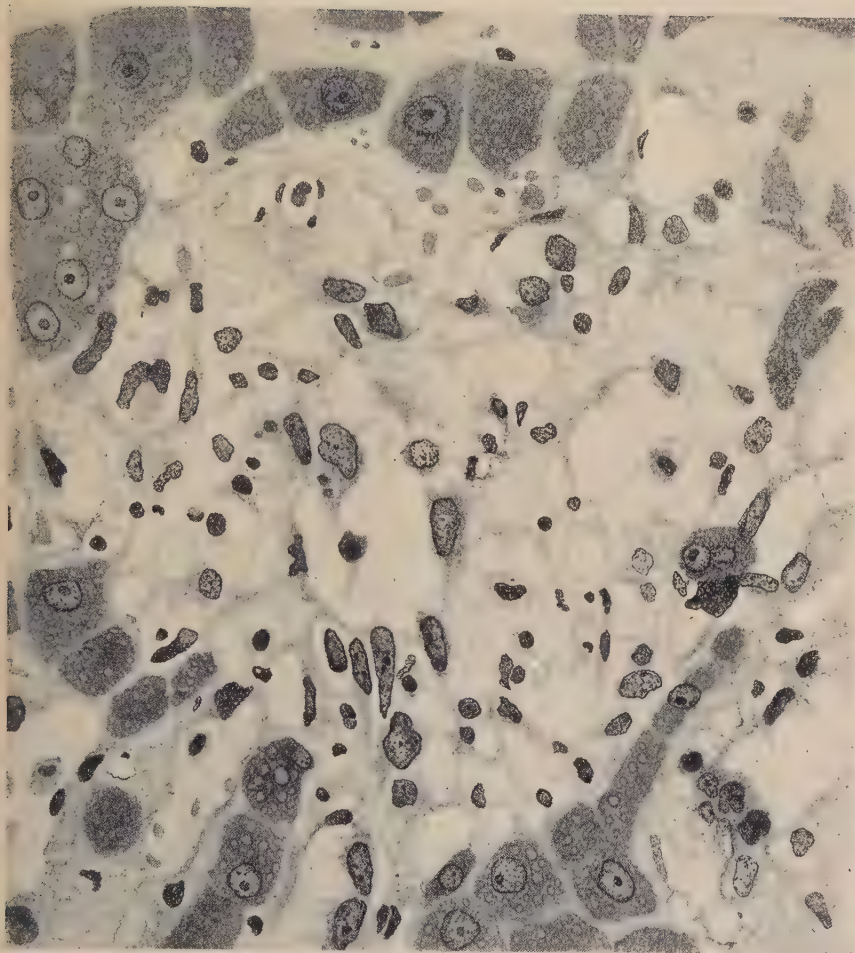


FIG. 23. — Tumeur *id.* (mêmes auteurs). Autre point montrant la disposition irrégulièrement réticulée ou myxoïde de la néoformation endothéliale. Travées hépatiques refoulées et dissociées. En divers points, ébauches de cavités endothéliales à lumières irrégulières et à parois rudimentaires. A l'intérieur de celles-ci, comme en dehors d'elles, on observe la genèse sur place d'éléments de la lignée érythroblastique. Ces aspects angioblastiques de la néoplasie vont se retrouver plus accentués dans la figure suivante. Eosine, orange, toluidine.

supprimant la lumière des sinusoides. En de tels points, on retrouve déjà, accusées, des modifications nucléaires : bourgeonnement, noyaux multiples ; ailleurs, c'est une modification moins caractéristique mais siégeant sur des zones plus étendues, qui attire l'attention ; par exemple, un simple épaissement de la paroi vasculaire.

Etudions maintenant les zones périvasculaires : suivant les points, elles offrent une structure dense, irrégulièrement alvéolaire ou réticulée. Par places, les apparences sont celles d'une prolifération périthéliale, c'est-à-dire issue des seuls éléments péri-vasculaires ; ailleurs, la lumière endothéliale a disparu. Les petits amas alvéolaires d'aspect dense passent progressivement à des apparences de myxo-sarcome. En fait, ces apparences polymorphes sont toujours issues de la néoformation endothéliale elle-même. Mais, alors que dans la plupart des points les éléments restés en hernie et baignant dans le sang représentent presque exclusivement cette dernière, on trouve ailleurs que la zone d'extension périphérique vers le stroma reste prépondérante. C'est même, selon nous, dans ces derniers points que la néoformation se différencie au maximum en s'écartant du type de l'endothélium initial. Qu'il s'agisse des petits nids alvéolaires ou des zones réticulées à large mailles irrégulières, il y a là une tendance plutôt régressive vers des formes mésenchymateuses ; ces dernières sont évidemment atypiques, mais, dans l'ensemble, cette évolution reste superposable à celle qui s'observe en organogénie normale, au niveau des ébauches vasculaires vestigiales en voie d'incorporation au mésenchyme.

Ainsi s'expliquent, par un processus général, ces aspects topographiques si variables qui, dans les observations identiques à la nôtre, furent rattachées suivant les auteurs à l'endothéliome, au périthéliome, voire même à une association des deux types. Il faut souligner que ces zones péri-vasculaires de la néoformation, souvent frustes ou discrètes, constituent vraiment l'élément infiltrant qui

dissocie la travée hépatique. Les énormes cellules du revêtement endothélial, avec leur extrême polymorphisme, leurs noyaux foncés multiples ou lobés (comme ceux des mégakaryocytes) retiennent l'attention de

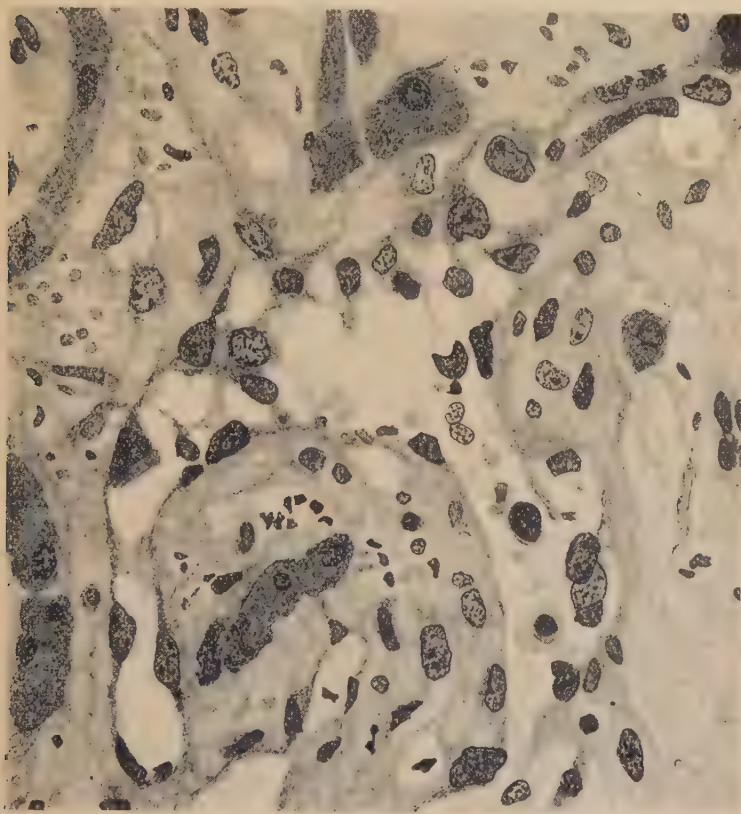


FIG. 24. — Tumeur *id.* (mêmes auteurs). Montrant dans l'intervalle des travées hépatiques refoulées et dissociées, une cavité endothéliale, volumineuse et contournée. Son endothélium, assez voisin de l'aspect normal à une de ses extrémités, se montre ailleurs mal délimité ou en voie de prolifération. La lumière irrégulière et discontinue renferme des hématies et des cellules-mères de la lignée sanguine. Ce stade fait suite à celui de la figure précédente. L'organisation angioblastique y est plus avancée et la lumière près d'être continue par confluence des vacuoles. Mais la prolifération de ces endothéliums néoformés les ramène assez rapidement aux dispositions réticulées diffuses.

l'observateur, mais elles nous paraissent des éléments moins vivaces et moins dangereux en réalité pour la travée hépatique.

Les figures 21 et 22 montrent bien l'apparence de ces zones de prolifération d'aspect myxoïde. Un examen attentif décèle par places la persistance d'une différenciation endothéliale demeurant ordinairement fruste ou irrégulière en raison du bourgeonnement néoplasique qui se poursuit simultanément.

Ces aspects, pour être interprétés, doivent naturellement être rapprochés des stades de l'organogénie figurés précédemment. On comprendra alors mieux comment leur polymorphisme résulte du mélange de deux processus, l'un de creusement et de différenciation endothéliale dans le blastème néoplasique, l'autre de bourgeonnement néoplasique dans ces endothéliums eux-mêmes à peine constitués et qui conduit à la disparition de leur lumière. Comme dans le foie embryonnaire ou fœtal, cette néoformation réticulo-endothéliale engendre des cellules mères sanguines appartenant aux deux lignées érythro et leucoblastiques, ainsi qu'on peut le voir sur les figures 23 et 24. Les éléments de la lignée érythroblastique y sont d'ailleurs plus faciles à observer que ceux de la lignée myéloïde. Afin d'éviter des répétitions, les détails du processus seront envisagés plus loin.

Dans son ensemble, la morphologie néoplasique nous a montré jusqu'ici des dispositifs encore voisins ou dérivés de ceux de l'organogénie normale ; mais il en est d'autres plus nettement différenciés ou atypiques (par exemple dans la figure 23) qui traduisent une prolifération massive de la paroi endothéliale, surtout au contact du sang lui-même. Il en résulte un syncytium irrégulier criblé de vacuoles et toujours séparé, fait curieux, des travées hépatiques par une zone amorphe ou finement fibrillaire. Les noyaux y sont volumineux et se multiplient presque exclusivement par amitoses.

Tels sont les divers aspects de cette néoformation exac-

tement superposables (sauf peut-être les derniers) à ceux des cas antérieurs.

Il s'agit donc d'une prolifération endothéliale dont les divers stades, depuis la simple hyperplasie du début, peuvent être comparés dans une même préparation. Il faut souligner l'intégrité remarquable des travées hépatiques qu'on retrouve presque partout au milieu des foyers de ce labyrinthe sanguin, tantôt en voie d'atrophie, tantôt avec une apparence hyperplasique ou régénérative, sans doute temporaire et qui peut s'expliquer par l'abondance de la vascularisation. D'autre part, en divers points, on voit les amas néoplasiques infiltrer les espaces portes et dissocier les gros troncs biliaires ou vasculaires.

OBSERVATIONS ANTÉRIEURES.

Chervinsky, 1885. Enfant de 6 mois.

Mac Kèe, 1889. Cas présenté à l'Académie de Médecine de Dublin mais étudié par l'auteur à Strasbourg sous la direction de Recklinghausen.

H..., 55 ans, hypertension portale. A l'autopsie, gros foie brun-rougeâtre, nodules multiples, les uns mous et vasculaires, les autres durs (fig. 26).

Bruchanow, 1889. Cité par Foot, non contrôlé. Enfant.

Arnold, 1890.

1^{er} cas : Enfant 15 ans, trauma abdominal, bord droit criblé de nodules gris-rougeâtres. Histologiquement, dispositions cavernueuses et réticulées.

2^e cas : H..., 52 ans, tumeur limitée au lobe droit, foie cirrhotique métastases dans le mésentère et l'épiploon ; Diagnostic d'angiosarcome.

Lendrop, 1893. Cité d'après Foot, non contrôlé.

Israel (1894). Jeune fille, 15 ans.

Tumeur siégeant sur la surface du foie et extirpée chi-

urgicalement. Autopsie : métastases dans le sein droit et le poumon, les vertèbres lombaires. Histologiquement : sarcome télangiectasique infiltrant les lumières des vaisseaux et les gaines périvasculaires.

Bramwell et Leith (1896). F..., 25 ans.

Tumeur occupant le lobe droit et une partie du lobe

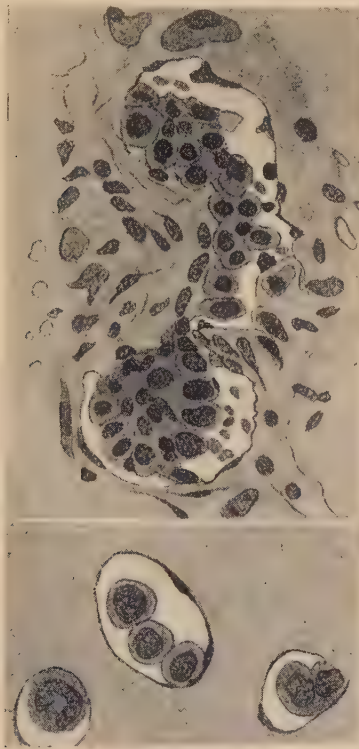


FIG. 26. — Reproduction de deux figures accompagnant l'observation de Mac Kee. En haut, cavité sanguine dont l'endothélium a cédé la place sur le côté gauche à une prolifération pariétale d'éléments qu'on retrouve dans la lumière mêlés à des hématies. Au-dessous, éléments néoplasiques en connexion avec des parois endothéliales rudimentaires. Ces dispositions vaso-formatives et hématopoïétiques n'avaient toutefois pas été soupçonnées par von Recklinghausen.

gauche. Partie périphérique gélatineuse de couleur blanchâtre, au centre caillot sanguin. Pour les auteurs, angiosarcome issu des espaces lymphatiques périvasculaires, des capillaires intra-lobulaires. Paraît être un endothéliome typique.

Hewlett, 1899. Cité par *Foot*, non contrôlé. Enfant 3 mois 1/2.

Pepere, 1902.

4 cas résumés d'après *CELLINA* :

1^o F..., 43 ans. Foie hypertrophié et déformé. Volumineuse tumeur dans le lobe droit avec petits nodules disséminés dans tout l'organe. Disposition tubuliforme, alvéolaire ou en cordons des éléments néoplasiques. La néoformation serait issue à la fois des endothéliums sanguins et lymphatiques (lympho-angio-endothéliome)

2^o F..., 65 ans. Hypertrophie hépatique avec nombreux petits nodules. Hémio-angio-endothéliome sarcomateux.

3^o F..., 70 ans. Foie criblé de nodules blanc jaunâtres. Mêmes dispositions histologiques que dans le cas n^o 1.

4^o F..., 62 ans. Mêmes dispositions macroscopiques et histologiques que ci-dessus. Même diagnostic.

De Haan, 1903. Enfant, 2 mois.

Foie criblé de nodules hémorragiques à centre foncé.

Histologiquement, nodules néoplasiques constitués de petites cellules serrées. Apparences de sarcome alvéolaire, mais origine endothéliale certaine, selon l'auteur.

Ravenna, 1905. H..., 69 ans.

Gros foie infiltré de nodules, les uns gris jaunâtre, les autres rouges noirâtre, nodule métastatique sur l'estomac.

Histologiquement : cellules géantes à noyaux multiples résultant de la fusion d'éléments isolés en rapport avec le sang qui constituent parfois des parois endothéliales irrégulières, les cavités étant adossées les unes aux autres comme dans les angiomes.

F..., 43 ans. Lobe droit criblé de cavités vasculaires. Nodules multiples dans pancréas, rein, cœur, ovaire.

Castelli, 1907. F..., 21 ans.

Foie hypertrophié. Gros lobe droit. Nodules multiples disséminés. Métastases pleuro-pulmonaires. Décrit comme péricithéliome.

Poniatowsky, 1908. 2 cas décrits comme péricithéliome.

F..., 48 ans. Métastases ganglionnaires.

F..., 65 ans. Métastases dans le cœur et le poumon.

Lohlein, 1909. H..., 32 ans.

Gros foie bosselé. Nodules multiples. Prolifération endothéliale. Hématopoïèse.

Bondy, 1911. Enfant opéré à 3 semaines.

Enorme tumeur du foie brun foncé, inopérable. Rate intacte. Biopsie. Diagnostic d'angiosarcome.

Kothny, 1912. H..., 54 ans.

Foie cirrhotique avec légère hypertrophie. Tumeur du volume d'une orange bien délimitée dans le lobe droit et petits nodules multiples disséminés. Pas d'hématopoïèse. Ce cas, montrant les premiers stades d'une prolifération endothéliale dans un lobule hépatique, permet d'interpréter celui de DOMINICI et MERLE rapporté plus loin.

Veeder et Austin, 1912. Enfant, 10 semaines.

Nombreux nodules déformant l'organe. Hémangiome caverneux que l'auteur assimile à l'angio-endothéliome de Mallory, et considère comme un blastome congénital à localisations multiples. Pas d'hématopoïèse.

Fischer, 1913. H..., 45 ans.

Foie criblé de nombreux nodules rouge noirâtre mal délimités du tissu hépatique.

Histologiquement : nombreuses lacunes sanguines de toutes tailles, tapissées de cellules de Küpffer en voie de prolifération et dont les noyaux présentent toutes les formes imaginables. Pas de cirrhose. La tumeur croît par

une transformation graduelle de l'endothélium des capillaires en cellules néoplasiques. Un peu partout, évolution hématopoïétique des cellules néoplasiques vers le type de globules rouges et blancs.

Origine : Cellules de Kùpffer sur la base d'une malformation embryonnaire généralisée du système vasculaire.

Agnoletto, 1913. F..., 41 ans.

Grosse masse néoplasique isolée dans le lobe gauche
Histologiquement : Périthéliome.

Hachfeld, 1914. F..., 43 ans.

Tableau clinique de cirrhose. A l'autopsie : dans le lobe gauche, prolifération kùpfférienne avec zone de thrombose et de nécrose. Pas d'hématopoïèse.

Pisano, 1914. Cinq observations :

dont le diagnostic histologique appelle malheureusement des réserves et qui pour HERXHEIMER, en particulier, représenteraient des épithéliomes.

1^o H..., 45 ans. Foie hypertrophié avec métastases dans les ganglions du hile.

2^o F..., 56 ans. Dans le lobe droit, cinq grosses masses néoplasiques blanc grisâtre avec points hémorragiques.

3^o H..., 70 ans. Hypertrophie du foie avec nombreux nodules.

4^o H..., 78 ans. Volumineuse masse néoplasique dans le lobe droit.

5^o F..., 48 ans. Grosse masse néoplasique dans le lobe gauche. Ici, la prolifération endothéliale passe par places à des aspects de sarcome ou de fibro sarcome.

Stern. Arch. Diagnosis 1915, t. 8, p. 72-73 (d'après FOOTE non contrôlé].

Venza, 1915. H..., 18 ans. *

Nombreux nodules néoplasiques du lobe droit. Diagnostic histologique de périthéliome selon DIONISI.

Foote, 1919. Enfant, 3 mois.

Intervention. Autopsie. Foie hypertrophié avec nodules

rougeâtres multiples. Prolifération endothéliale obstruant la lumière des vaisseaux. Origine vraisemblablement congénitale selon l'auteur.

Kahle, 1919. H..., 58 ans.

Gros foie cirrhotique, 3 kgr. 500, surface bosselée avec nodules bleu-rougeâtre.

Histologiquement, nombreuses dilatations sanguines avec thrombose, foyers de prolifération très mal délimités du tissu environnant. Tissu néoplasique de texture réticulée avec hémorragies.

Processus cirrhotique généralisé. Les cellules endothéliales engendrent de grandes cellules à noyaux parfois irréguliers et à cytoplasme vacuolaire.

D'autre part on observe de petites cellules à protoplasme acidophile, à noyaux ronds ou lobés appartenant à la série des leucocytes polymorphes. Certains de ces éléments sont identiques aux hémogonies de *MOLLIER* ; on retrouve les hémoblastes 1 et plus rarement les hémoblastes 2 de cet auteur. Bref, différents stades de développement de la lignée leucoblastique. La tumeur pourrait être dénommée : « hémogoniosarcome » ou « leucocytosarcome », les éléments leucoblastiques y étant plus fréquents que les éléments érythroblastiques. Réaction des oxydases positive, établissant la nature myéloïde.

L'auteur élimine les hypothèses qui rapporteraient la présence des éléments de la lignée leucoblastique à un processus inflammatoire ou à des thromboses, le tissu hépatique normal étant presque complètement libre de leucocytes. Les cellules mères de la tumeur seraient issues du tissu myéloïde. Ces éléments myéloïdes ont une origine locale et non pas métastatique, la moelle osseuse examinée ayant été reconnue normale.

KAHLE conclut à une néoformation des cellules sanguines, surtout myéloïdes, issues de l'endothélium, mais pas, à proprement parler, des cellules de *Küpffer* (?).

Schlesinger, 1920. H..., 57 ans.

Foie cirrhotique. Nodules hémorragiques multiples,

mal délimités. Prolifération diffuse de l'endothélium vasculaire, cellules géantes. Hématopoïèse. L'auteur envisage ici une malformation vasculaire précoce et ne se prononce pas sur l'origine étiologique de la cirrhose.

Godel, 1923.

1^o H..., 69 ans. Foie cirrhotique avec nodules hémorragiques multiples mal délimités. Foyer d'hématopoïèse. Cas comparable à celui de Fischer-Wasels.

2^o Enfant 3 mois. Caractères histologiques identiques.

Schonberg, 1923.

1^o H..., 42 ans. Gros foie, 3 kgr. 100, avec volumineux nodules hémorragiques.

Histologiquement : disposition analogue à celle du cas Fischer.

Prolifération endothéliale avec cellules géantes. Hématopoïèse. Réaction des oxydases positive.

2^o F..., 23 ans. Gros foie bosselé avec petits noyaux multiples et grosse tumeur bien délimitée.

Histologiquement : Analogies de structure très marquées avec les cas d'endothéliomes thyroïdiens étudiés par HEDINGER. Pas d'hématopoïèse et nombreuses images de phagocytose des G. R.

Trenti, 1924. F..., 30 ans.

Enorme hypertrophie du foie. Grosse tumeur mal délimitée du lobe droit. Nodules métastatiques dans le péritoine et les lobes inférieurs des poumons. Lymphangio-endothéliome selon DIONISI. Par places, aspect de cylindre. CELIŃA fait sur la nature histologique de cette tumeur des réserves justifiées par la brièveté de l'examen histologique et l'absence de figures.

Guccione, 1924. F..., 84 ans.

2 petits nodules néoplasiques avec disposition alvéolaire et stroma fibreux très abondant. Périthéliome selon l'auteur.

Franceschini, 1925. H..., 14 ans.

Enorme hypertrophie du foie ; à la coupe, nombreuses cavités lacunaires dont une centrale, volumineuse, remplie de sang. Hématopoïèse.

Vannucci, 1925. F..., 75 ans.

Tumeur du lobe droit avec petits nodules. Cirrrose. 2 kystes à échinocoques calcifiés au niveau du ligament rond. On retrouve les premiers stades, par places, de la prolifération kuppérienne.

Blumberg, 1926. H., 51 ans.

Gros foie, 4 kgr. 200. Surface bosselée à nodules multiples.

Histologiquement : nombreuses cavités vasculaires dilatées, bordées par des éléments fusiformes et polymorphes d'origine endothéliale. Pas de mitoses.

Footé, 1927. Enfant, 4 mois.

Foie hypertrophié parsemé de petits nodules multiples.

Histologiquement : infiltration des espaces portes par des éléments de caractère topographique et histologiques assez variables, rappelant parfois les cellules épithélioïdes d'un foyer tuberculeux, pouvant faire songer également à un épithéliome. Toutefois, une série de caractères et en particulier la démonstration par les imprégnations au nitrate du réticulum démontreraient, selon l'auteur, l'origine endothéliale.

Nota : EWING, d'après l'examen des préparations, considère qu'il s'agit d'une tumeur épithéliale (adénome multiple). En ce qui nous concerne il y a lieu de considérer provisoirement ce cas comme douteux ; du reste FOOTE lui donne simplement le nom d'hépatome mésenchymateux. Il ne présente pas la disposition habituelle de l'endothéliome.

Neuburger et Singer, 1927. F... 69 ans.

Hypertrophie avec volumineuse tumeur localisée constituée par des lacunes sanguines. Invasion des veines

porte et sus-hépatiques. Métastases dans la surrénale droite.

Dassel, 1928. F..., 56 ans.

Hypertrophie avec nombreux nodules, la rupture de l'un d'eux ayant entraîné une hémorragie péritonéale. Métastases dans la rate, le poumon, les vertèbres dorsales, les os du bassin et le psoas iliaque. Prolifération endothéliale diffuse. Pas de cellules géantes.

Leo, 1928. H..., 63 ans.

Hypertrophie avec nodules multiples.

Histologiquement : Dispositions alvéolaires et cavités lacunaires, rapportées par l'auteur à une prolifération endothéliale, malgré l'absence de sang à leur intérieur.

Orzechowski, 1928. Enfant, 2 mois 1/2.

Foie criblé de nodules blanc grisâtres qu'on retrouve dans le poumon et les téguments. Hématopoïèse très active dans la tumeur primitive et les métastases.

Gray, 1929. Homme, 50 ans.

Nodules multiples d'apparence angiomateuse.

Spiegel, 1929. Enfant, 13 mois.

Opération : tumeur pédiculée issue du lobe droit et mesurant 7 cm. de diamètre à sa base. Mort 6 heures après.

Examen histologique : cas de malignité peut être douteuse.

Goodale, 1930. Enfant, 11 mois.

Nodules hémorragiques multiples constitués histologiquement par des cavités lacunaires. Hémangio endothéliome d'origine congénitale, selon l'auteur.

Cellina, 1932.

1^o H..., 54 ans. Etat général mauvais depuis six ans. Hospitalisé pour tumeur abdominale. Autopsie : tumeur kystique du foie sans métastases. Petite courbure envahie. Ascite. Œdème pulmonaire.



FIG. 27. — Cas de Goodale. Hémangio endothéliome d'origine congénitale selon l'auteur. Enfant de 11 mois.

A gauche et au milieu, on retrouve des travées hépatiques refoulées en même temps que dissociées par la tumeur.

A droite, cette dernière présente l'apparence d'un angiome caverneux, mais en réalité la paroi des cavités sanguines montre des modifications caractéristiques de l'endothéliome malin.

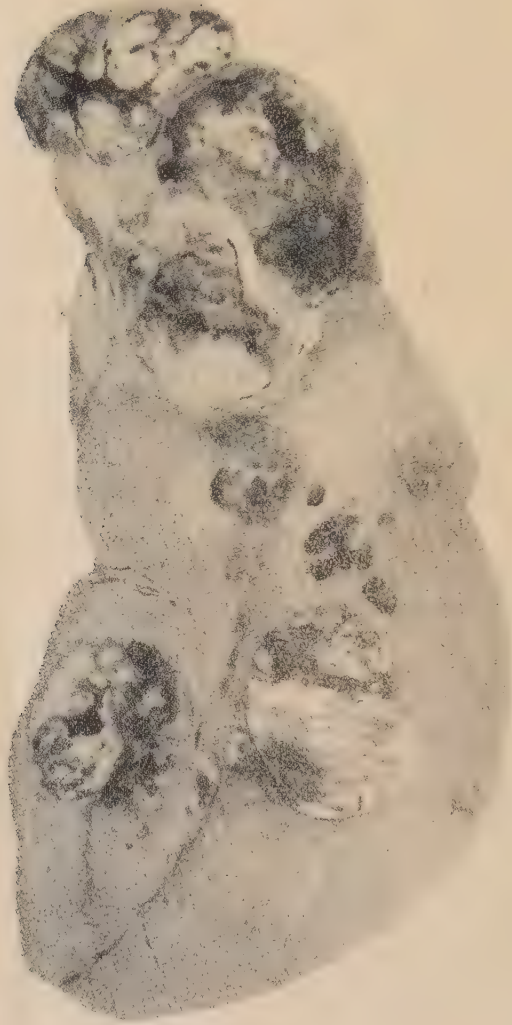


FIG. 28. — Vue macroscopique du cas de Cellina (*Archivio Italiano d'Histol. Patol.*, 1932). Homme de 54 ans, énorme tumeur de 10 kilos, atteignant 40 cm. de diamètre ; on voit ici la coupe d'un segment périphérique avec des nodules encore isolés au milieu du foie normal. Dans la masse principale nombreuses cavités de dégénérescence kystique renfermant un liquide brunâtre, leur paroi est parfois blanchâtre et plutôt ferme.

2^o H..., 26 ans. Militaire. Diagnostic clinique : sarcome du foie. Autopsie: foie doublé de volume, criblé de nodules, mal délimités, grisâtres, avec stries hémorragiques.

Parker. Trans. Pathol. Society, t. 21, p. 290 (cité par FOOTE, mém. non vérifié).

* * *

Voici groupés par âge l'ensemble des observations précédentes ; nous avons donné les précisions dans tous les cas où nous avons pu les retrouver :

De 0 à 5 ans : cas de BRUCHANOW (?), CHERVINSKY (?), et LENDROP (?), BONDY, trois semaines ; de HAAN, 2 mois ; ORZECOWSKI, 2 mois et demi ; VEEDER et AUSTIN, 2 mois et demi ; FOOT, 3 mois ; GOEDEL, 3 mois ; HEWLETT, 3 mois et demi ; FOOT, 4 mois ; GOODALE, 11 mois ; et SPIEGEL, 13 mois.

De 5 à 10 ans : aucun cas.

De 10 à 20 ans : FRANCESCHINI, VENZA, ISRAEL.

De 20 à 30 ans : CASTELLI, CELLINA, SCHONBERG.

De 30 à 40 ans : LOHLEIN, NAZARI, TRENTI.

De 40 à 50 ans : AGNOLETTO, HACHFELD, FISCHER-WASEL, SCHONBERG, PEPERE, PISANO, PONIATOWSKI.

De 50 à 60 ans : KOTHNY, KAHLE, DASSELE, GRAY, MARX, MARCKWALD, PUTMANN, MACKEE, PISANO, SCHLESINGER, BLUMBERG et CELLINA.

De 60 à 70 ans : GOEDEL, NEUBERGER et SINGER, RAVENNA, PEPERE, PONIATOWSKI, VANNUCCI et

FRANCESCHINI, LEO, PEYRON et CORSY, SALTIKOW.

De 70 à 80 ans : PEPERE, PISANO (deux cas),
VANNUCCI.

De 80 à 90 ans : GUCCIONE.

Nota. — Certains des cas réunis dans ce tableau résumé, appellent des réserves, qu'on retrouvera plus loin. Le diagnostic rétrospectif, surtout en l'absence de figures, est parfois difficile pour les cas anciens.

CHAPITRE VII

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

*La tumeur kupfférienne et sa place
dans le groupe des endothéliomes sanguins.*

I. — L'ENDOTHÉLIOME SANGUIN EN GÉNÉRAL.

Pour pouvoir comparer utilement les observations d'une valeur histologique inégale que nous venons de grouper, il convient d'envisager au préalable les caractères généraux des tumeurs issues de l'endothélium vasculaire. Or, si ceux des angiomes bénins sont assez bien établis, il n'en est pas de même des endothéliomes malins dont l'étude constitue un des chapitres les plus difficiles de l'étude des tumeurs. Nous allons essayer d'exposer cette question en nous inspirant du manuel sur les tumeurs de A. PEYRON (en cours de publication dans *l'Encyclopédie médico-chirurgicale*). Pour l'historique général des endothéliomes on peut se reporter aux traités généraux de MÉNÉTRIER, ROUSSY, FISCHER-WASELS, EWING et aux études spéciales de PULFORD et de COSTA. La

thèse, déjà ancienne, de DE BRUNHAMMER (Lyon, 1909) présente un certain intérêt rétrospectif : elle expose en effet la doctrine aujourd'hui reconnue inexacte de TRIPIER qui contestait formellement l'existence des tumeurs issues des endothéliums vasculaires. Le pathologiste lyonnais y avait été conduit à la fois par une technique histologique insuffisante et surtout des hypothèses théoriques mal fondées, sur le rôle général du tissu conjonctif dans la genèse des tumeurs. (On sait qu'il niait les mitoses dans les cancers cutanés et rapportait ces derniers à l'immigration d'éléments conjonctifs ou leucocytaires.) Il faut d'ailleurs reconnaître que cette opinion paradoxale était issue d'une réaction contre la *multiplicité et le caractère hétéroclite des tumeurs abusivement rapportés par les*

FIG. 29. — *Dans la partie supérieure, à gauche d'après Borst, vue d'ensemble d'un angiome sous-cutané montrant des cavités vasculaires à parois épaissies. A droite, (d'après le précis de P. Masson) angiome de la face en progression chez un enfant ; cellules endothéliales culiques faisant saillie dans la lumière vasculaire. Au centre, cellule en mitose sans rapports avec la paroi vasculaire ; ces mitoses sont généralement l'indice d'une ramification capillaire prochaine, chaque vaisseau possède une mince gaine collagène. La tumeur est constituée de camillaires jeunes et larges encore bien qu'ils soient revenus sur eux-mêmes après s'être vidés de leur contenu sanguin. Au milieu de la partie moyenne et à gauche d'après Ewing, angiome du foie en voie de confluence par résorption des cloisons conjonctives. (Ewing) ; à droite, *id.*, dispositions de l'angiome métastatique,*

*En bas, à droite, d'après Kettle configuration générale d'un endothéliome malin des muscles du dos ; massifs cellulaires à éléments néoplasiques d'aspect fusiforme entre lesquels s'interposent des cavités sanguines. A gauche, (Kettle, *idem*) apparition de petites cavités vasculaires secondaires dans les massifs cellulaires, différenciation endothéliale plus ou moins rudimentaire.*

pathologistes allemands à la prolifération des endothéliums. (Tumeurs cutanées aujourd'hui reconnues comme baso-cellulaires, cylindromes, tumeurs mixtes para-buccales, tumeurs du testicule et de



l'ovaire issues en réalité de cordons génitaux, etc., nævi mélaniques, sarcomes, voire même simples fibro-sarcomes très vascularisés).

Rappelons que si ce groupe des endothéliomes et des périthéliomes dans les parenchymes épithéliaux est aujourd'hui restreint, c'est surtout depuis la démonstration faite en 1913 par ALEZAIS et PEYRON à l'Association française pour l'Etude du Cancer ; *de la nature épithéliale et de l'origine paraganglionnaire des tumeurs du corpuscule carotidien* que l'Ecole allemande (PALTAUF, BORST, etc...) considérait jusqu'alors comme le type étalon des néoplasies issues de revêtements vasculaires. Cette conception s'appuyait sur un ensemble hétéroclite de notions, les unes purement conventionnelles ou descriptives, les autres en contradiction directe avec l'organogénie aujourd'hui mieux connue du système vasculaire.

A) *Endothéliomes bénins.*

1^o ANGIOME CONGÉNITAL. — Représente une malformation autant qu'une tumeur véritable; ce sont des vaisseaux multiples et ectasiés compris dans une charpente conjonctive de densité variable. Mais à côté de l'angiome localisé il convient de distinguer l'angiomatose à localisations multiples, elle se présente parfois, à la différence du précédent, comme une lésion acquise ou d'apparition plutôt tardive. Elle peut s'observer dans la peau.

les muqueuses, le foie, le système nerveux, et parfois plusieurs tissus des organes simultanément. Mais dans certaines observations, il s'agit d'un état constitutionnel parfois héréditaire, reconnu depuis longtemps par les pathologistes et en particulier OSLER. [On a family form of recurring apistaxis associated with multiple telangiectasis of the skin and mucous membranes : *John Hopkins Hospital Bull.*, 1901, t. 12]. Elle a été plus récemment l'objet d'études relatives à sa pathogénie [MOÏSE, *The Origin of Hemangiectasis*, *John Hopkins Hospital Bull.*, t. 31, 1920] et à sa transmission héréditaire. Notons l'intérêt des deux cas récents de SIGLER (*Zeitschr. f. Kreislauforsch.*, 1930) foie de 11 kilogs, lésions viscérales multiples et dilatation générale des veines, et de RUSCH (*Dermatol. Wochenschr.*, 1929), lésions systématisées, *id.*

Les nombreuses études faites après injection dans l'artère hépatique, les veines portes et sus-hépatiques et l'angiome lui-même n'ont pas abouti à des conclusions uniformes, l'angiome d'une façon générale resterait isolé de la circulation.

L'hématopoïèse signalée par PILLIET (6 cas) et SCHMIEDEN (2 cas) a été recherchée systématiquement par Mac CURDY sur une trentaine de cas d'angiomes [hépatiques et autres], elle est, selon lui, constante. Les auteurs qui avaient signalé sa rareté relative l'expliquaient en remarquant que les cavités de l'angiome, une fois isolées de la circu-

lation générale, ne présentaient plus les évolutions fonctionnelles normales.

L'angiome du foie est localisé ou multiple et plus rarement diffus; comme exemple de cette dernière variété citons celui de MAJOR et BLACK (*Am. J. Med.*, 1918) le foie de 18 kgr. était complètement transformé en une masse vasculaire spongieuse, il y avait en outre un angiome de la cavité crânienne. Celui de MOÏSE, 3 kgr. 700, hémato-poïèse nette, lésions identiques du rein et des surrénales se retrouvant, mais moins marquées dans le cœur, la rate et le pancréas : en outre cancer de la glande de Bartholin avec métastases multiples. Dans d'autres cas une partie de l'organe est respectée, ou bien l'angiome offre l'apparence kystique caverneuse (M. WEENEY, *J. of Path.*, 1911).

Dans certains cas l'angiomatose multiple paraît bien issue d'une néoformation congénitale. Elle est comparable dans sa structure à l'angiome proprement dit, offrant comme ce dernier deux variétés :

a) *Angiome simple*. — Capillaires revêtus d'éléments aplatis ou cubiques doublés d'une lame collagène, la tumeur s'accroît à la périphérie par des bourgeons angioblastiques refoulant les tissus et vaisseaux voisins, ces derniers s'atrophiant progressivement sans subir la transformation néoplasique.

b) *Angiome caverneux*. — Cavités sanguines larges, plus ou moins confluentes, endothéliums aplatis, quiescents.

2^o HYPERPLASIE SIMPLE ET NÉOFORMATIONS BÉNIGNES EN DEHORS DES ANGIOMES. — S'observent par exemple dans les hémorroïdes où elles ont été décrites par MASSON (Soc. Anatom., juin 1923) et CHAGAS (*Annales d'Anat. Pathol.*, juillet 1924).

3^o PATHOGÉNIE DE L'ANGIOMATOSE ET DE L'ANGIOME LOCALISÉ. — Hypothèses multiples qu'il est inutile de développer ici. VIRCHOW pensait à tort que la prolifération initiale du tissu conjonctif périphérique était le point de départ de l'ectasie vasculaire. Dès que le développement des ébauches vasculaires fut mieux connu les interprétations devinrent plus rationnelles. RIBBERT envisagea la prolifération des restes vasculaires déplacés ou hétérotopiques. Lorsque les belles recherches de F. SABIN eurent mis en évidence l'origine locale multicentrique et la confluence secondaire des ébauches angioblastiques au sein du mésenchyme, on abandonna l'hypothèse d'une malformation ou d'un trouble extra-embryonnaire intéressant le plexus vitellin.

Le développement des sinusoides hépatiques par intrication réciproque des ébauches parenchymateuses et vasculaires n'exclut pas dans le foie l'existence de segments angioblastiques résiduels ou exclus ; toutefois leur genèse est plus facile à expliquer dans le cadre du système vasculaire général où ils s'isoleraient de façon plus ou moins temporaire durant la période d'indifférenciation qui

précède la distinction des segments artériels et veineux. Le développement des vaisseaux en général fait l'objet de lois ou formules d'histo-mécanique proposées par THOMA, acceptées par MALL et qu'on peut ramener à trois :

a) L'accroissement du volume et consécutive-ment de la surface des vaisseaux est liée à la rapidité du courant sanguin : lorsqu'elle augmente, le vaisseau s'élargit, il s'atrophie de façon variable lorsqu'elle se ralentit ou s'arrête.

b) L'épaississement des parois vasculaires est lié à la tension sanguine.

c) L'accroissement de la pression dans la zone de capillarisation conduit à la formation de nouveaux capillaires (c'est seulement sur cette dernière notion que MALL a fait des réserves, estimant que cette multiplication peut provenir d'autres facteurs).

Le système vasculaire général affecte initialement la disposition d'un réseau capillaire dont certains segments s'élargissent et se différencient (artères, veines anastomoses artério-veineuses ou gliomes neuro-myo-artériels), d'autres restant stationnaires (capillaires) ou entrant en régression. Dans le foie le modelage du lobule est lié d'une part à la distinction des deux circulations veineuses et d'autre part à l'hématopoïèse. En résumé pour l'ensemble du système vasculaire, spécialement le S. R. E., on peut admettre qu'un simple trouble fonctionnel dans la période embryonnaire

peut être le point de départ de malformations ultérieures. L'embryologie nous apporte donc une explication théorique satisfaisante, sinon exacte, de la genèse des angiomes et de leur prédominance au niveau du foie. Des considérations de même ordre pourraient s'appliquer à la genèse des angiomes du système nerveux central (voir la belle monographie de CUSHING et BAILEY ; *Tumours arising from the blood vessels of the Brain*, 1928).

B) *Angio-endothéliome ou hémangiome hypertrophique de Ziegler.*

Forme de passage à l'endothéliome malin, hyperplasie endothéliale très marquée, tumeur à prédominance cellulaire d'aspect parfois épithélioforme, cavités sanguines peu développées. Cette néoformation de type peu différencié s'observe à la périphérie des angiomes simples en voie d'extension ; à l'état pur c'est une tumeur avec accroissement rapide et parfois récidive.

C) *Angiome métastatique.*

Variété anatomo-clinique toujours discutée en raison de la rareté des observations. Cas bien connus de BORMANN (angiome du sein récidivant après exérèse et entraînant la mort par métast. pulmonaire), de SHENNAN, nodules viscéraux multiples (rate, poumon, foie, thymus, médiastin, moelle osseuse). Ces cas et d'autres du même type doi-

vent provisoirement être distingués de l'angiome d'une part, de l'endothéliome malin ou angiosarcome de l'autre, *la tumeur primitive et même les métastases gardant parfois une apparence bénigne.*

D) *Endothéliome malin ou angiosarcome,*

Type difficile à caractériser de façon schématique en raison : 1^o de la variabilité dans le siège et l'évolution clinique des tumeurs ; 2^o des particularités d'ordre histologique et fonctionnel propres à certains organes (cellules de K., endothélium splénique, etc.) ; 3^o et surtout de la signification incertaine de la plupart des dispositions histologiques de ces tumeurs. Ainsi la configuration en massifs compacts et la vacuolisation intracellulaire (processus angioblastique) se retrouvent à la fois dans les cas bénins et malins ; les fibrilles intracellulaires font défaut dans l'endothélium normal sauf peut-être pour les cellules de K. ; en fait normalement leur système fibrillaire ou grillagé est plutôt périthélial, c'est dans les cultures seulement qu'elles montrent des fibrilles intracellulaires. Ces dernières pourraient donc théoriquement s'observer dans les cas malins au titre de néoformation indifférenciée, du moins lorsqu'elles coexistent avec une architecture syncytiale.

L'hématopoïèse, plutôt discrète dans l'angiome, est plus accentuée dans les cas malins, mais elle y reste inconstante et inégale.

E) *Angiomatose diffuse maligne.*

A ce terme surtout consacré en pathologie vétérinaire on devrait préférer celui d'angiosarcomatose : la lésion (assez fréquente chez le cheval) a fait l'objet récemment d'une étude de MONTPELLIER et NYKA au laboratoire de M. A. PEYRON ; aucune confusion possible avec l'angiome métastatique. Ici, caractères malins très nets dans les diverses localisations (hernie et bourgeonnement de l'endothélium), disparition des lumières, apparence réticulée, cinèses, envahissement des os, grande difficulté et parfois impossibilité de préciser le foyer primitif (fig. 30).

F) *Siège des endothéliomes malins.*

Il est difficile d'apporter ici des statistiques précises, car la plupart des études anciennes groupaient sous ce terme des tumeurs hétéroclites (de nature diverses, de simples sarcomes ; voire même des fibrosarcomes riches en vaisseaux), il y a des tumeurs spéciales comme la maladie de Kaposi ; sarcomatose multiple hémorragique que la plupart des auteurs mettent à part en raison de son histogénèse toujours discutée (angiome, sarcome, granulôme, neuromyome des anastomoses artério-veineuses cutanées, etc.). Les tumeurs de l'*endothélium des gros troncs veineux* restent exceptionnelles ou

douteuses (cas de MELCHIOR pour la veine-cave) (*Deutsch. z. f. Chir.*, 1928, t. 213). La tumeur rétro-péritonéale décrite par HILLSE (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1928, t. 150) serait plutôt d'après STOUT un fibrosarcome très vascularisé. KLINGE (1923) *Deutsch. z. für Chir.*, 1923, t. 183, a décrit sous le titre d'angiome mésenchymateux malin une tumeur sous-cutanée développée chez une femme de 40 ans dans la cicatrice d'un fibro-adénome sudoripare du dos de la main ; excisée elle donna au bout de quelques mois des métastases tout le long du bras, l'amputation de ce dernier fut suivie d'une généralisation dans la peau, la plèvre et les poumons : le foie, la rate et la moelle osseuse restant au contraire intacts. Histologiquement apparence myéloïde avec dérivés leuco et érythroblastiques et syncytiums endothéliaux.

DOWNING et MALLORY (*Arch. of Dermat.*, 1932,

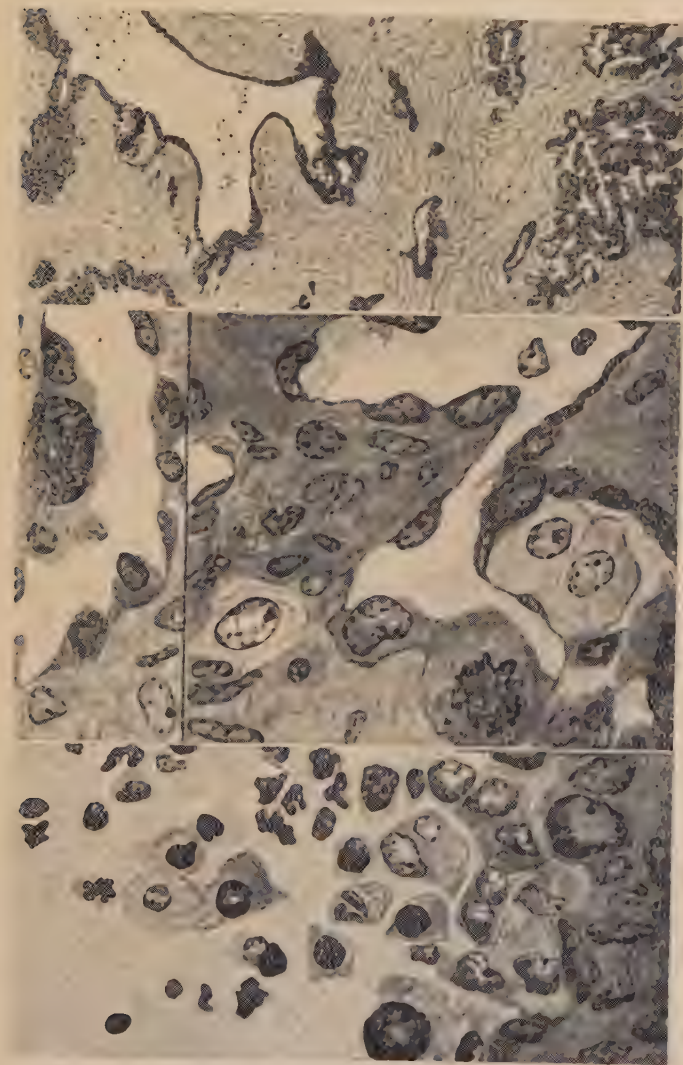
FIG. 30. — Série d'aspects du cas de Montpellier et Nyka. Étudié au laboratoire d'A. Peyron. (*Bull. Ass. Fr. étude cancer*). Angiosarcomatose à localisations multiples chez un cheval.

En haut, configuration générale de la tumeur dans le foie, cavités vasculaires, les unes volumineuses (à gauche), les autres anastomosées et d'apparence angiomateuse (à droite) et au niveau desquelles s'observe un peu partout les indices de malignité, particulièrement nets dans les diverticules de la grande cavité vasculaire.

Au milieu, à gauche, cavité vasculaire, montrant dans un point localisé de sa paroi un élément géant à gros noyau foncé ; à droite, vue au fort grossissement d'un point de la tumeur dans la capsule surrénale, on reconnaît des spongiocytes de la zone fasciculée, un noyau et dans la paroi vasculaire néoplasique une mitose.

En bas, genèse de cellules sanguines aux dépens de la paroi vasculaire néoplasique située à droite (Bouin, hématoxyline éosine).

t. 22) ont observé un cas comparable ; tumeurs vasculaires multiples apparues dans les cicatrices d'une blessure de guerre par éclat d'obus au bout d'environ trois mois, ils lui appliquent la dénomi-



nation d'hémangio-endothélioblastose. Le cas de WASSILIEFF (région de la nuque) nous paraît plutôt issu de l'occipital et représenter un réticulo-sarcome myéloïde (*Frankf. Zeitsch. f. Patholog.*, 1911). Dans le corps thyroïde série d'observations apportées par LIMACHER, HEDINGER, USUI, WINNEN, CLIVIO, QUERVAIN, WEGELIN. Malgré les objections de certains auteurs qui en font de simples sarcomes, leur origine endothéliale vasculaire ne paraît pas douteuse ; un cas typique de PEYRON est figuré dans le livre de MÉNÉTRIER. Au niveau des organes érectiles (verge) série de cas rapportés et discutés dans l'article récent de MARESCH et CHIARI (*Handbuch de Henke-Lubarsch*, t. VI, 1931) et qui ne paraissent pas tous identiques :

MAURER : H. de 50 ans ; ALEXANDER-DUNHAM : H. 50 ans ; AL. HILDERRAND : 68 ans ; COLMER : 56 ans ; CREITE : 2 ans ; GOBBI : 10 mois ; BALOG et CORQUA : 40 ans.

Dans le poumon, WOLLSTEIN (*Arch. of Pathology*, 1931) vient d'observer chez un enfant de 4 mois, un cas avec métastases viscérales multiples (intestin, pancréas, surrénales, tissu adipeux pré-vertébral, peau, sympathique).

Dans le système nerveux central, en particulier le cervelet, CUSHING et BAILEY ont individualisé à côté des variétés bénignes d'angiomes veineux ou artériels une variété néoplasique à accroissement rapide qu'ils dénomment hémangioblastome ; ses dispositions histologiques sont variables (cellulaire,

vasculaire ou caverneuse). Ils n'ont pu y observer l'hématopoïèse des éléments néoplasiques. Il est à noter que ces tumeurs montrent des apparences xanthelasmiformes (cellules vacuolisées) très voisines de celles qui s'observent dans l'angiomatose kystique ou angioréticulaire (maladies de Landau et de von Hippel). En somme les cas isolés d'endothéliomes sanguins paraissent avoir une prédilection pour les régions de la face et du cou. Mais les seuls groupes relativement fréquents sont ceux du cerveau, du corps thyroïde, de la verge, du foie et de la rate (cette dernière étudiée plus loin). Si l'on met à part la variété bénigne ou angiome, les caractères généraux de l'endothéliome malin typique pris au début, sont, d'une part, la tendance à la multiplication des cavités vasculaires, le processus angioblastique (vacuoles confluentes au sein des massifs cellulaires pleins) et l'hématopoïèse plus ou moins régulière ou accentuée dans ces cavités vasculaires rudimentaires. FISCHER-WASÈLS dans sa critique justifiée, sur l'extension abusive donnée autrefois aux endothéliomes, nous paraît toutefois *avoir exagéré le caractère dédifférencié ou banal de l'endothéliome sanguin qui en rendrait selon lui le diagnostic presque impossible.*

Actuellement la plupart des pathologistes s'accordent au contraire à reconnaître une physionomie spéciale et des évolutions angioblastiques dans les divers groupes que nous venons d'énumérer.

DJIKSTRA dans son étude récente faite au labo-

ratoire de DEELMANN (*Ann. d'Anatom. Path.*, 1926) a développé des considérations judicieuses sur la convergence des dispositions histologiques et la difficulté du diagnostic entre sarcomes et fibrosarcomes d'une part et endothéliomes sanguins de l'autre. Il souligne la rareté de ces derniers, la difficulté de leur distinction et l'insuffisance des critères que BORST par exemple propose pour établir cette dernière.

L'auteur hollandais invoque les recherches de HERRINGA et TEN BERGE sur les liens morphologiques (syncytiums, anastomoses) entre les cellules endothéliales et celles du tissu conjonctif. Il rappelle également les constatations de divers auteurs établissant que l'endothélium peut se transformer en tissu conjonctif (ce fait que nous avons souligné plus haut d'après MAXIMOW ne représente pas un argument pour sa thèse) et surtout il considère d'après l'architecture syncytiale du tissu conjonctif

« que de nouveaux capillaires se formeraient dans ce syncytium lorsque le tissu conjonctif se disjoint. Par conséquent un endothéliome ressemble à un fibrome en ce qu'il se compose du même tissu, la différence consiste en ce que dans l'endothéliome se forment des lumières (capillaires). Le seul auteur qui ait bien expressément indiqué le rapport intime entre le fibrome et l'endothéliome est KLEBS. »

Dans deux cas de tumeurs d'apparence fibromateuse qu'il décrit s'observent des dispositions

angioplastiques de la trame avec genèse d'érythrocytes; il s'agit donc, dit-il, de néoplasmes qui sont en partie des endothéliomes et en partie des fibromes.

Cette notion de l'évolution angioblastique des blastèmes conjonctifs établie depuis longtemps pour les sarcomes (vaisseaux sinusoïdes à endothéliums rudimentaires) a été évidemment laissée de côté ou contestée par de nombreux pathologistes en ce qui concerne les tumeurs bénignes; elle cadre avec diverses notions d'embryologie générale ou expérimentale. Mais à notre avis elle n'exclue nullement l'existence d'une morphologie néoplasique spéciale plus typique ou complète issue de l'endothélium vasculaire adulte surtout dans les organes pourvus d'un système vasculaire prédominant (organes érectiles, glandes endocrines) ou à fonctions spéciales (S. R. E.).

II. — CARACTÈRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE L'ENDOTHÉLIOME KUPFFÉRIEN.

Configuration générale.

On peut, mais de façon purement schématique, reconnaître deux types. Dans l'un, le plus rare, la tumeur est localisée à un des lobes de l'organe, dans le second il est criblé de nodules multiples: le plus souvent hémorragiques, de couleur brune ou noirâtre; alors que dans le type précédent on

reconnaît plus distinctement un tissu néoplasique ferme et blanchâtre, le second type rappelle les dispositions des chorio-épithéliomes métastatiques; toutefois les nodules de ce dernier sont bien délimités du tissu hépatique, tandis que dans l'endothéliome ils sont irréguliers, confluent et s'en dégagent malaisément.

Le poids de la tumeur a pu atteindre, dans certains cas, 10 kilos (CELLINA), en général il oscille de 2 kgr. 500 à 4 kgr.

Les métastases ne sont signalées que dans une quinzaine de cas. Les localisations pleuro-pulmonaires étant les plus fréquentes. L'estomac est intéressé dans le cas de RAVENNA, le cœur dans celui de PONIATOWSKI, la surrénale dans celui de NEUBURGER et SINGER, le péritoine dans celui de TRENTI, les vertèbres dans ceux d'ISRAEL et de DASSEL: dans ce dernier cas la dissémination viscérale intéressait en outre la rate, le poumon, les os du bassin, du crâne, des côtes; la cicatrice opératoire elle-même présentait un nodule ayant la structure d'un cavernome pur.

A. — *Au faible grossissement.*

Aspect variable suivant les cas et dans une même tumeur.

1^o *Il peut reproduire celui de l'angiome caverneux.*

Comme dans le cas de FISCHER qui montrait des cavités vasculaires étendues remplies de globules rouges et bleues, mais à un examen au moyen ou au fort grossissement, on retrouvait des caractères distinctifs : absence de cloisons, revêtement endothélial non pas aplati mais irrégulier, œdémateux, papillifère et pluristratifié, avec es plus grandes variations dans la forme et la dimension des cellules comme des noyaux ; certains éléments réunis atteignant le volume de plusieurs cellules hépatiques réunies.

« Ce tapis endothélial, qui tapisse les espaces sanguins, forme une sorte d'enveloppe en forme de manteau autour des travées et réseaux conjonctifs qui traversent les espaces sanguins. Tandis que dans le cavernome ordinaire ces travées et bouquets dans l'intérieur de la tumeur sont formés surtout de tissu conjonctif (à part les vaisseaux) ; notre tumeur dans ces travées ne présente qu'exceptionnellement du tissu conjonctif, mais l'axe des travées est formé à peu près régulièrement de cellules hépatiques qui sont dans un état plus ou moins normal.

« Des travées entières de cellules hépatiques revêtues d'un manteau d'endothélium bourgeonnant traversent ainsi les lacs sanguins ».

Dans la majorité des cas, les zones angioma-teuses ne gardent pas le type caverneux et revêtent plutôt l'apparence réticulée serpigineuse ou infiltrante (cas PEYRON-SURMONT).

2^o *Apparences sarcomateuses.*

a) *Type fusiforme* particulièrement net dans le cas de ΚΟΤΗΝΥ (foie cirrhotique) où elles alternaient avec les zones d'aspect caverneux :

« les cellules de la tumeur sont pour la plupart fusiformes et disposées en fascicules, mais on rencontre aussi des cellules polygonales à structure très irrégulière, de grandeur variable, à protoplasme bien développé ou à peine visible, dans lequel on trouve parfois plusieurs noyaux entassés. Autour des cavités sanguines, on ne trouve pas d'assise endothéliale distincte mais des cellules néoplasiques, n'ayant aucun caractère spécial dans leur forme ou leur structure. Il arrive même que des cellules se détachent et flottent dans le sang, ou bien on peut apercevoir une vacuole sanguine traversée transversalement par un tractus cellulaire. »

« La ressemblance du tissu de la tumeur avec un sarcome fuso-cellulaire est frappante surtout aux endroits où les cavités sanguines deviennent très étroites et l'espace entre elles occupé presque entièrement par des cellules fusiformes à disposition fasciculée ».

b) *Sarcome polymorphe*, disposition particulièrement nette dans le cas de FISCHER :

« Au niveau des lacs sanguins les travées néoplasiques ont l'aspect d'un sarcome polymorphe, par places se forment des amas volumineux impossibles à distinguer d'un sarcome à myélopaxes, les énormes noyaux et les cellules géantes font de même penser au chorio-épithélioma ; les liens génétiques avec les nodules de la prolifération endothéliale ne laissent aucun doute sur l'origine de ces zones sarcomateuses ».

Ces apparences de sarcome ostéoclastique ne se retrouvent, au moins avec cette netteté, dans aucune des autres observations ; certaines se bornent à signaler la présence d'éléments multinucléés volumineux, il convient de signaler à ce propos que dans les tumeurs osseuses l'origine endothéliale des ostéoclastes est aujourd'hui démontrée.

Entre ces deux aspects bien distincts, angioma-teux et sarcomateux, prennent place la série des formes de transition qu'on observe dans la plupart des cas mais qui ne peuvent être interprétés nettement que par comparaison avec les précédentes.

3° C'est le cas pour les dispositions réticulées polymorphes. En l'absence complète d'hématopoïèse et sur un matériel d'autopsie défectueux, leur signification peut rester méconnue ; leur comparaison avec des processus angioblastiques normaux n'a d'ailleurs pas été faite jusqu'ici dans des conditions satisfaisantes, dans aucun cas, le matériel n'ayant été fixé après exérèse ou biopsie. CELLINA figure un réticulum pluri-cellulaire obtenu après imprégnation au Bielchowsky ; mais il n'offre de valeur pour le diagnostic que si on peut constater ses connexions avec celui des éléments vasculaires kupffériens.

B. — Envisageons maintenant de plus près les caractères des éléments néoplasiques.

a) *Stades de début de la prolifération
endothéliale.*

Ils sont multicentriques et se retrouvent dans certains cas, par exemple CELLINA, avec une apparence assez banale susceptible de laisser croire à une simple réticulo-endothéliose. Le diagnostic se précise lorsqu'apparaissent les modifications nucléaires (bourgeonnement, noyaux multiples).

Dans le cas de FISCHER, il semble que l'endothélium de tous les points de l'organe participe à la néoformation.

« Il est difficile, dit-il, d'apprécier où elle commence et où elle finit ; il est vrai qu'en plusieurs points les modifications consistent plutôt en une simple dilatation des capillaires ; nous voyons ici que l'endothélium néoplasique se continue sans aucune limite avec l'endothélium normal ».

D'autre part, en l'absence de modifications générale de la paroi endothéliale, la malignité peut se révéler en des points isolés par l'apparition d'une cellule géante à noyau énorme.

« Ces images, dit-il, nous forcent d'admettre que la croissance de la tumeur s'effectue par une transformation graduelle des endothéliums capillaires environnants ; même dans des capillaires éloignés on observe cette transformation, en quelque sorte explosive des endothélium ou éléments néoplasiques. FISCHER souligne qu'il ne s'agit pas de métastases par voie embolique malgré les conditions favorables que ces dernières trouvent ordinairement dans le foie ; en effet, on devrait alors retrouver

à ce niveau un endothélium normal, ce qui ne s'observe jamais ».

Dans d'autres cas, où cette évolution néoplasique multicentrique a été recherchée, elle n'a pu être retrouvée (LOHLEIN, KOTHNY, KAHLE), etc. ; ce dernier constate même qu'elle est toujours secondaire à la dilatation des vaisseaux.

b) *Evolution hématopoïétique.*

L'hématopoïèse est un caractère fondamental, car la plupart des observations dont l'étude histologique a été complète, la mentionnent (FRANCESCHINI, FISCHER, GÖDEL, KAHLE, LOHLEIN, DASSEL, OHRJECHOWSKY, PEYRON, SCHONBERG, SCHLESINGER). CELLINA dans un de ses cas fait quelques réserves en raison de la fixation de son matériel. Comme elle se retrouve dans les angiomes simples elle ne constitue pas en elle-même un caractère de malignité. Pratiquement le diagnostic histologique avec les angiomes ne présente guère de difficultés, l'évolution leuco et érythroblastique constitue ainsi un caractère distinctif précieux vis-à-vis des simples sarcomes hépathiques primitifs ou secondaires.

KAHLE s'est particulièrement attaché à la décrire dans son observation.

« Souvent, dit-il, nous trouvons à côté des éléments fusiformes allongés et des grandes cellules polymorphes à noyaux. On observe des cellules rondes plus petites à cytoplasme acidophile, leurs noyaux sont riches en chro-

matine et offrent des formes diverses, ovale, multilobé, leur structure est analogue ou identique, on les retrouve parfois logés dans des dépressions de la surface des grandes cellules endothéliales. Ces cellules claires et polymorphes ont une ressemblance presque complète avec les hémogonies de Mollier ; les autres éléments qu'il décrit dans le foie embryonnaire normal sous le nom d'hémoblastes 1 et 2 se retrouvent ici, mais les seconds sont plus rares. Selon MOLLIER, les hémogonies se transforment non seulement en érythroblastes et érythrocytes, mais aussi en leucocytes. Si nous considérons le stade de début, nous pourrions nommer notre tumeur hémogoniome ou hémogoniosarcome ; si, par contre, nous envisageons le stade final d'évolution, nous le qualifierions de leucocytosarcome. Dans la littérature, KAUFFMANN et Mac CALLUM ont déjà employé cette dénomination, mais l'hémogonie de notre tumeur, différenciée dans des conditions pathologiques, a perdu ses aptitudes érythroblastiques, il s'agit donc exclusivement de leucopoïèse ».

La coloration des granulations par le triacide d'Ehrlich, le Giemsa, le May Grunwald reste négative ; par contre, la réaction des oxydoses a été positive. »

Il discute ensuite et écarte les objections éventuelles selon lesquelles les leucocytes granuleux seraient étrangers au tissu néoplasique et auraient été amenés par un processus d'embolie, de nécrose ou d'inflammation. En effet on ne les retrouve pas dans le foie resté normal. L'hypothèse de l'origine osseuse myéloïde est infirmée de même par l'intégrité de la moelle. Si on met à part cette observation de KAHLE dans laquelle l'évolution leucoblastique est seule établie, on voit que la plupart des auteurs, ont observé simultanément l'érythropoïèse. La tumeur de Kothny est une

des rares qui après étude complète, n'ait pas montré d'hématopoïèse.

c) *Etat du foie.*

FISCHER l'a spécialement recherché ; il note dans beaucoup de cas l'intégrité de la travée, la présence de pigments assez abondants et par places des phénomènes de rétention biliaire. Il souligne surtout la présence d'hypertrophie compensatrice : travées élargies, éléments épithéliaux renfermant parfois plusieurs noyaux.

LOHLEIN insiste également sur la régénération du tissu hépatique et considère même que la destruction aura peut-être été le point de départ des modifications du stroma conduisant à la tumeur.

KAHLE note lui aussi l'atrophie des travées hépatiques provoquées par la stase sanguine mais n'envisage pas d'hypertrophie réactionnelle.

La plupart des observations s'accordent pour rapporter l'atrophie hépatique, à l'envahissement par les capillaires, où par le tissu d'apparence réticulée qui appartient également à la néoplasie.

d) *Envahissement des gros troncs veineux*, notés dans plusieurs cas, est spécialement décrit par KAHLE pour la veine porte.

« La tumeur, dit-il, a fait irruption dans ses ramifications et des nodules néoplasiques se sont formés dans les plus petites branches. L'irruption de la tumeur dans les branches principales rappelle l'entrée du nerf opti-

que dans l'œil, les cellules néoplasiques, au point d'invasion, se superposant en plusieurs couches. »

CONCLUSIONS SUR LE GROUPEMENT DES OBSERVATIONS.

A. — *D'après l'âge*, on peut reconnaître deux groupes :

1^o Les endothéliomes de l'adulte assez comparables, à la fois par leurs tendances évolutives générales et leurs dispositions topographiques ;

2^o *Les cas de l'enfance*. — Nous estimons avec FOOT qu'ils doivent être mis à part en raison de leur lien étiologique évident avec des lésions congénitales. Toutefois ils sont loin d'être tous identiques en ce qui concerne l'histopathologie et la malignité. Le caractère succinct de certaines descriptions ne permet pas de se prononcer sur ce point. FOOT y groupe les cas suivants : cas de CHERVINSKY, LENDROP, HANN, PARKER, BONDY, HEWLETT, BRUCHANOW, VEEDER et AUSTIN, STERN. Nous y ajoutons ceux, plus récents, de GÆDEL, ORZECOWSKI, GOODALE et celui de SPEIGEL, [ce dernier chez un enfant un peu plus âgé (13 mois 1/2)]. Il semble que la lésion apparaisse dès la naissance ou peu après : aucun malade n'ayant atteint l'âge de 6 mois. Dans deux cas la tumeur fut reconnue à la troisième semaine, dans deux autres à 6 semaines, dans deux à 10 semaines, dans une à 12 semaines, dans une à 15 semaines et enfin dans deux à 16 semaines.

Outre l'élargissement de l'abdomen, on observe des troubles digestifs divers : constipation en particulier. Pas d'ictère, ascite dans un cas seulement. L'absence de métastase est la règle, sauf peut être pour le cas de HEWLETT dans lequel la description est insuffisante. La mort est survenue entre 5 et 24 semaines. A l'autopsie, foie de volume variable allant de 500 à 1625 gr., en moyenne 900 gr. Coloration rouge, nombreux nodules allant de la dimension d'un grain de mil à celui d'une noisette ; dans trois cas confluence des éléments.

HERXHEIMER dans son étude du *Traité de Henke-Lubarsch* considère d'ailleurs comme de simples sarcomes certains des cas de ce groupe infantile de FOOT.

B. — *D'après les caractères anatomo-cliniques.* — Ici, les divergences ont été très marquées ; elles tiennent au fait que beaucoup d'observations ont une description histologique succincte, le plus souvent sans figures ; c'est donc rétrospectivement et selon leurs tendances personnelles que les pathologistes les ont classées dans leurs études synthétiques. La plupart de ces cas, antérieurs aux études modernes sur le S. R. E., n'ont pu bénéficier des critères histo-pathologiques qu'elles apportent. CELLINA, auquel ces difficultés n'ont pas échappé, a néanmoins essayé d'établir un groupement provisoire ; il met d'abord à part en raison de l'incertitude relative à leur origine les cas

de périthéliomes ; de CASTELLI, PONIATOWSKI, AGNOLETTO, VENZA, GUCCIONE et le dernier de PISANO. On pourrait y ajouter celui de BARONI que l'auteur considère comme un réticulo-endothélium péri-vasculaire, en tenant compte des études de VOLTERRE, mentionnés plus haut. Les autres observations sont réparties par CELLINA en deux groupes distincts, l'un le plus nombreux comprend les tumeurs dont l'étude a été particulièrement fouillée en ce qui concerne surtout l'hématopoïèse (FISCHER-WASELS, LOHLEIN, MARX, RAVENNE, NAZZARI, KOTHNY, HACHFELD, FOOT, KAHLE, SCHONBERG (1 cas), GOEDEL, FRANCESCHINI, VAMNICCI, BLUMBERG, PEYRON et CORSY, NEUBURGER et SINGER (2 cas), DASSEL, ORZECOWSKI, VEEDER et AUSTIN, GRAY, GOODALE, CELLINA (cas 1).

A ces 23 cas il applique la dénomination du réticulome ou d'histiocytome qui exprime bien leur origine par prolifération générale des éléments kupffériens ainsi que leurs caractères communs (hématopoïèse, phagocytose).

Au contraire, les caractères histopathologiques d'une prolifération du S. R. E. ne se retrouveraient pas selon lui dans les tumeurs de Mc Kee, Pepère, Pisano, Trenti, Schonberg, Léo Spiegel, Cellina (cas 2) ; ce second groupe, incontestablement moins homogène que le premier, comprend en effet les tumeurs publiées sous des qualifica-

tions diverses, certaines comme des hémolympo-angio-endothéliomes !

En fait, si ce groupe doit être provisoirement séparé des autres, c'est plutôt, selon nous, en raison de l'incertitude sur la nature exacte des tumeurs. CELLINA a cru devoir les isoler, parce qu'il existe, dit-il, dans le foie, des endothéliums ne faisant pas partie du S. R. E. et gardant des caractères généraux identiques à ceux des endothéliums vasculaires en général (sanguin et lymphatique).

D'après tout ce qui a été exposé dans les chapitres I, II et III, il nous paraît singulièrement difficile de vouloir opposer dans le système vasculaire sanguin du foie deux segments ou deux catégories d'éléments qui différeraient par leurs aptitudes fonctionnelles et leurs évolutions néoplasiques. Il y a tout lieu de supposer que les observations à venir, bénéficiant des études antérieures, viendront surtout augmenter le nombre des cas du premier groupe. Ultérieurement on arrivera sans doute à mieux déterminer les facteurs d'ordre morphologique ou fonctionnel expliquant l'évolution ou la différenciation variables des tumeurs du syncytium kupfférien.

Rapports éventuels des sarcomes et des endothéliomes.

Ici la question est encore plus difficile à résoudre ; on n'a guère envisagé la transformation sarcoma-

teuse éventuelle de la prolifération endothéliale en sarcome banal du type fibroblastique. Il y a lieu, selon nous, de l'envisager en tenant compte, d'une part, de certains faits pathologiques, et de l'autre, des résultats apportés par la culture des tissus établissant la métaplasie fibroblastique des cellules de K. La plupart des pathologistes et tout récemment HERXHEIMER se montrent plutôt préoccupés d'éviter la confusion entre les deux types néoplasiques ; le groupe des sarcomes du foie comprenait les néoplasies les plus hétéroclites. Une étude de révision méthodique a été faite par HERXHEIMER, et tout récemment par PÉPÉRÉ et CELLINA ; ce dernier, dans son second mémoire, a déjà confronté tous les cas de la littérature et il réunit dans ses tableaux synoptiques 209 observations de tumeurs mésenchymateuses, y compris les endothéliomes seuls retenus dans notre étude.

Cette question des sarcomes du foie était des plus compliquée parce qu'on avait manifestement incorporé les tumeurs secondaires d'origines diverses et en particulier les sympathomes embryonnaires des surrénales. Dès maintenant après l'étude critique si importante de CELLINA qui a déblayé la question, on peut envisager pour certains sarcomes primitifs de type fusiforme ou polymorphe, une origine endothéliale, mais elle reste très difficile à établir rétrospectivement si on ne peut comparer les préparations. PEYRON et CORSY dans leur mémoire

de 1926 avaient déjà envisagé la possibilité de l'origine endothéliale.

« Nous avons étudié, disaient-ils, un cas de cet ordre dans lequel la néoformation sarcomateuse dissociant le lobule hépatique est disposée en travées irrégulières de cellules fusiformes. Il est probable que les données fournies par les cultures contribueront à éclairer cette question fondamentale. Jusqu'ici on a vu que les cellules de la culture endothéliale diffèrent initialement de celles du mésenchyme, mais d'autre part les dispositions réticulées figurées par LEWIS ne sont pas très différentes (topographiquement du moins) de celles de certains sarcomes fibroblastiques. Il n'est donc pas invraisemblable d'admettre qu'elles pourraient y conduire par une différenciation prolongée. »

Or, depuis cette époque, la transformation fibroblastique dans les cultures a précisément été démontrée. Nous estimons ainsi avec PEYRON, qu'une révision histologique des cas anciens et surtout la comparaison des cas à venir avec le tableau tracé plus haut de l'endothéliome, pourrait orienter la question des sarcomes hépatiques dans une voie nouvelle.

Il est évident que ce point spécial comme beaucoup d'autres dans l'étude des tumeurs kupffériennes ne sera résolu que par l'expérimentation. On peut déjà noter que l'étude du sarcome hépatique du rat provoqué par le *tœnia crassicolis* a déjà permis des constatations intéressantes. BULLOCK et CURTIS aux premiers stades de la tumeur qu'ils ont expérimentalement reproduite ont noté une prolifération endothéliale.

Si cette notion de la dissociation du sarcome en faveur de l'endothéliome (que nous envisageons à titre d'hypothèse purement théorique) venait à être établie, elle ne ferait que confirmer la tendance à la restriction générale des sarcomes dans les parenchymes, qui a été apportée en particulier par les études d'ALEZJAIS et PEYRON sur les tumeurs des paraganglions et des surrénales.

Il nous reste enfin à signaler comme susceptibles d'offrir un intérêt pour cette évolution métaplasique des tumeurs, les cas de sarcomes développés sur un foie cirrhotique. La fréquence relative de cette association vient d'être soulignée par HAMMER (*Ann. d'Anat. Pathol.*, 1931), à propos d'un cas personnel.

ROLLESTON l'avait mise en évidence le premier dans son importante étude de 1911 (*J. of Pathology*), et il notait que la plupart des cas paraissaient issus d'une transformation néoplasique de la paroi des petits vaisseaux. Il retenait les observations de DÉLÉPINE, ARNOLD, VON KAHLDEN, VECCHI et GUERRINI, FORD, DOMINICI et MERLE (certaines figurent dans notre tableau de l'endothéliome). La description de DOMINICI-MERLE, sur l'existence d'un double processus, épithélioma et sarcome, reste assez obscure en ce qui concerne le premier. Le sarcome ne fait aucun doute : la figure et la description (nombreux capillaires à parois fragiles) sont assez favorables à l'origine kupfférienne.

Citons également le cas de JAFFÉ, h., 67 ans,

alcoolique, cirrhose datant de 15 ans. Sarcome à cellules fusiformes du lobe droit, envahissant la vésicule avec épithélioma du lobe gauche greffé sur régénération. Deux cas de SALTYSKOW (1914) également sur cirrhose : (un à cell. fusiformes et l'autre du type polymorphe). Or, l'endothéliome peut également coexister avec la cirrhose (cas de KOTHNY, KAHLE, HOCHFELD, GRAY, GODEL). On peut donc se demander si les deux types néoplasiques ne représentent pas dans le foie cirrhotique deux stades successifs d'un même processus débutant dans les cellules de K. ; mais, d'autre part, il ne faut pas perdre de vue qu'un sarcome de type habituel peut se développer dans le foie aux dépens des éléments fibroblastiques situés sous la capsule, dans les travées, les espaces portes et même dans la périphérie des lobules.

Les chorio-épithéliomes primitifs du foie.

Groupe purement provisoire de cas destinés à être révisés et dont certains ont déjà été l'objet de réserves ; ils sont en fait observés pour la plupart chez les multipares, ce qui permet déjà d'envisager leur origine utérine. Sous ces réserves, voici les quelques cas à retenir ; nous éliminons naturellement les cas anciens considérés comme sarcomes angioplastiques (BRAULT, etc...) et qui représentaient des métastases d'embryomes testiculaires. Mais, récemment le pathologiste allemand

BOSTROEM ayant repris la doctrine inexacte de l'origine mésenchymateuse du chorio-épithéliome, l'attention a de nouveau été attirée sur les cas en apparence primitifs du foie. Nous nous bornons à signaler les cas publiés :

Marx (1904), H., 52 ans, foie hypertrophié, bosselé, éléments polymorphes ordinairement acidophiles. Éléments péri-vasculaires plus clairs et polygonaux. L'auteur conclut à une prolifération endothéliale ; ce cas représente vraisemblablement un endothéliome simulant un chorio-épithéliome. A. ALBRECHT (1902) a trouvé des parties chorio-épithéliomateuses dans un cas de tumeur hépatique qu'il ne considère pas cependant comme un chorio-épithéliome.

Fischer (1913), F., 45 ans, deux accouchements le dernier remontant à 8 mois. Cas d'origine certainement utérine.

Stoy (1921), H., 40 ans. Nodules chorio-épithéliaux dans le foie, ainsi que dans les poumons, la muqueuse gastrique et intestinale.

Christeller et Oppenheimer (1925), F., 52 ans, dix accouchements, le dernier remontant à 12 ans. Autopsie : métastases pulmonaires intestinales, etc..., pas de tumeur utérine mais réaction déciduale dans la muqueuse et kyste lutéinique des ovaires.

De Zalka, F., 46 ans, 5 grossesses. Autopsie : foie triplé de volume, criblé de nodules brunâtres. Histologiquement : disposition typique de chorio-

épithéliome avec cellules de Langhans du syncytium. Malgré l'intégrité actuelle de l'utérus et du vagin l'auteur considère comme difficile d'exclure l'origine utérine. En somme, nous ne trouvons à retenir comme éventuellement primitifs que les trois cas de MARX, ALBRECHT et STÖY. On conçoit qu'un embryome avec dégénérescence chorio-placentaire puisse se développer dans le foie, mais les tumeurs utérines multiples y sont exceptionnelles et parfois issues d'ailleurs d'une dysembryoplasie locale. D'autre part une prolifération des cellules de K. avec cellules géantes prédominantes peut simuler (comme dans le cas de MARX probablement) le chorio-épithéliome. Il est évident que la réaction d'Aschein-Zondek va dorénavant mettre fin à ces difficultés et éliminer la plupart des cas de cet ordre.

Tumeurs mélaniques issues des cellules de K.

La plupart des cas de mélanomes primitifs du foie sont douteux ou contestables. Une des rares observations probantes est celle de BRANDT publiée sous le titre de mélanocytoblastome (*Z. für Krebsforsch.*, 1930, t. 31).

Foie de 5.600 gr. La partie restée claire montre des travées hépatiques peu modifiées, mais parsemées de cellules irrégulières, de formes lendré-tique, disposées radiairement par rapport à la veine sus-hépatique et remplaçant en grande partie les cellules de K.

La partie noire montre des éléments fusiformes de nature mélanique ayant presque complètement détruit l'architecture lobulaire.

BRANDT admet que les cellules de K. devenues mélanifères n'ont aucune tendance envahissante dans la partie claire et sont malignes dans l'autre partie du foie; il se demande si cette évolution mélanique est congénitale ou consécutive à un trouble secondaire de son métabolisme pigmentaire.

CONCLUSIONS SUR LES MODES D'ORIGINE DE L'ENDOTHÉLIOME.

Les liens incontestables avec les angiomes congénitaux et d'autre part la fréquence des réactions physio-pathologiques des cellules de K. permettent d'envisager suivant les cas des interprétations diverses.

La transformation maligne d'un angiome récent ou ancien paraît probable dans quelques cas; toutefois cette évolution, surtout dans la variété caverneuse, reste contestée par certains pathologistes (SCHMIEDEN). D'autre part les cas du groupe infantile ne permettent guère d'écarter le rôle d'une malformation.

GOLDSCHMIDT et ISAAC ont contesté à tort la nature maligne du cas de FISCHER-WASELS, qu'ils voulaient plutôt rattacher à une hyperplasie systématique du S. R. E., mais il n'est pas douteux

que la physio-pathologie de ce dernier va dominer dorénavant la pathogénie des tumeurs kupffériennes.

En somme, les théories contradictoires sur l'origine des tumeurs malignes (malformation, virus, facteurs endogènes), vont ici comme ailleurs se partager la faveur des pathologistes aussi longtemps que la tumeur n'aura pas été reproduite expérimentalement.

APPENDICE

I

Nous avons critiqué l'opinion de CELLINA sur la distinction d'origine des tumeurs vasculaires en histiocytome et endothéliome banal ; mais elle garde son utilité si on veut simplement y voir des modalités différentes dans la différenciation. SCHONBERG avait déjà souligné des différences analogues entre ses deux cas. Le premier représentait une néoformation générale des cellules de K. Le second (femme de 23 ans : grosse masse unique dans le lobe droit) provenait plutôt d'un angiome caverneux ancien en régression. Les éléments néoplasiques y montreraient des images de phagocytose globulaire mais pas d'hématopoïèse. De même OHRJECHOWSKY distingue trois variétés, cavernome, hémangio-endothéliome banal, hémangio-endothéliome hématopoïétique.

II

HERXHEIMER s'élève contre la facilité avec laquelle certains auteurs classent parmi les endothéliomes vrais ou angio-sarcomes, des simples cas de sarcomes très vascularisés (par ex. ceux d'ARNOLD, KAHLDEN, DE HAAN, FOOT). Il fait avec raison des réserves sur les cinq cas de PISANO, sous leur terminologie compliquée « angio-sarcome péri-endothélial ; hémolympfangio-sarcome, etc. » ils représenteraient plutôt des épithéliomes. Il porte à 65 le nombre des cas de sarcomes sûrs ou probables (CELLINA arrive à un chiffre plus élevé). Il fait des réserves sur les 4 cas de PEPÈRE, principalement d'après le fait qu'il envisage une prolifération simultanée des endothéliums sanguins et lymphatiques. Il les considère comme de simples sarcomes, de même pour les cas 1 et 3 de DIONISI et les trois cas de FABOZZI.

III

GRAY, dont le cas, étudié au laboratoire de SHENNAN, montre des dispositions intéressantes sur les premiers stades de la tumeur, souligne la présence constante entre la paroi vasculaire et les travées hépatiques d'une zone continue de substance collagène.

On la retrouve considérablement élargie dans notre figure 25.

Evolution clinique.

Relativement rapide dans la variété infantile, elle est plus difficile à fixer chez les adultes, mais y paraît assez lente, certaines observations donnent une durée de 4 et 5 ans à partir des premiers troubles fonctionnels ; mais il reste souvent difficile d'établir si ces derniers correspondent au début même de la tumeur, surtout lorsque celle-ci

se développe après une phase prolongée de cirrhose. L'Etude clinique ne pourra vraiment être abordée que lorsque des observations nouvelles auront précisé la distinction des deux variétés infantile et adulte.

D'une façon générale, dans l'Etude des sarcomes du foie, la plupart des observations soulignent la difficulté et même l'impossibilité du diagnostic clinique, en particulier vis-à-vis du cancer épithélial. Toutefois PEPERE a réussi à dégager les trois points suivants :

1^o augmentation de volume du foie, constante et rapide dans les Sarcomes et moins nette dans le Cancer.

2^o l'Ictère est précoce et constant dans le Cancer, inconstant ou tardif dans le Sarcome.

3^o l'Ascite accompagne ordinairement le Cancer, et reste rare ou faible dans le Sarcome.

Après ce que nous avons indiqué sur le caractère provisoire ou hétéroclite du groupe des Sarcomes, malgré la révision faite par l'Ecole de PEPERE ; on conçoit que l'Etude clinique des Sarcomes, comme des Endothéliomes exigera de nombreuses investigations. Dans les éditions récentes de certains Traités de Médecine, en France l'endothéliome kûpfférien n'est même pas mentionné malgré que l'Etude de PEYRON et SURMONT remonte à 1926.

CHAPITRE VIII

ENDOTHÉLIOMES PROVENANT DES DIVERS ORGANES DU S. R. E.

I. — RATE.

En dehors des cas de maladie de Gaucher et de Niemann-Pick, qui représentent de simples hyperplasies, il existe dans ce dernier organe des néoplasies susceptibles d'être comparées, par leur structure et leur évolution, à l'endothélium du foie. La revision de certains cas publiés comme splénomes, splénocytomes, fibro-splénomes ou même angiomes, montrerait peut-être des exemples de prolifération vasculaire plus ou moins étendue, localisée ou multiple. Mais c'est surtout parmi les observations de sarcomes ou d'hémangio-endothéliomes, qu'on trouve des tumeurs pouvant être rapprochées des tumeurs kupffériennes.

Lubarsch-Theile. H..., 56 ans.

Rate de 2.500 gr. ; diagnostic : angio-sarcome ; métastases dans le foie, l'estomac, les poumons.

Risel. F..., 45 ans.

Rate de 2.400 gr. ; sarcome endothélial. Epaissement et apparence épithélioforme de l'endothélium.

Jores. H..., 52 ans.

3.600 gr. ; métastases hépatiques. Angiome sarcomateux.

Lefort. H..., 56 ans.

4.800 gr. Nombreux kystes à liquide hépatique. Substitution au parenchyme normal de volumineuses cellules endothéliales incluses dans un tissu d'aspect angiomateux. Pas d'hypertrophie du foie ni des ganglions. Diagnostic histologique de CURTIS, endothéliome.

Pick. F..., 38 ans.

2.600 gr. Prolifération endothéliale avec éléments sarcomateux de type fusiforme et polymorphe.

Orlandi (1928). F..., 44 ans.

800 gr. Métastases (?). Bonnes figures histologiques. Prolifération d'aspect endothélial et sarcomateux suivant les points ; au niveau de la pulpe rouge. ORLANDI signale dans la littérature, outre les précédents, deux cas susceptibles d'être rapprochés du sien.

Langhans (*Virchow's Archiv*, t. 75, 1879). H..., 30 ans. Métastases hépatiques.

Pasinetti. H..., 27 ans.

Métastases dans le foie, les poumons, les ganglions, la musculature de l'abdomen.

Voici d'autre part une série d'autres cas que nous relevons dans la littérature :

Klein. H..., 30 ans.

Evolution en un an. Rate hypertrophiée, anémie, cachexie. A l'autopsie : rate de 1.680 gr. transformée en une masse jaunâtre et pâteuse. Métastases pulmonaires.

Histologiquement : apparences de sarcome angioblastique alternant avec celles d'un sarcome à grandes cellules arrondies, faiblement basophiles. Ces dernières, que l'auteur décrit comme des splénocytes se retrouvent dans les métastases (*Bratislav Lek Listy*, 1929).

Escarius. F..., 56 ans.

Angio-endothéliome sarcomateux et caverneux (*Beitr. zur Klin. Chir.*, t. 163, 1930).

Wright et Stevenson. Hémangiome sarcomateux ; métastases cutanées. Monocytose marquée (*Glasgow Medic. Journ.*, 1930).

Miller (Journ. of Path. and Bacteriol., 1911, t. XV). Localisation à la rate et au foie.

Zeno et Cid (1930). H..., 30 ans, a pu être suivi pendant 6 ans. Rate de 5.800 gr. Grands sinus sanguins bordés d'endothélium en voie de desquamation et de prolifération.

Sabrazès et Duperrier. Garçon 3 ans.

Enorme tumeur occupant les deux tiers postérieurs de la rate et infiltrant le mésocôlon avec des adhérences à la paroi postérieure de l'abdomen. Grande friabilité. Opération impossible, simple biopsie. Eléments néoplasiques souvent en syncytium, parfois mosaïque d'éléments polyédriques. Nombreux capillaires ramifiés à endothélium rudimentaire, parfois, disposition périthéliale. Pas de cellules multinucléées. *SABRAZÈS* souligne que la structure est bien différente de celle des lympho-sarcomes ou lymphoblastomes.

Del Buono. Hémangio-endothéliome sarcomateux. F..., 52 ans, avec troubles de décalcification en divers points du squelette.

Paine. Age 64 ans.

Tumeur splénique avec métastases dans le foie et la moelle du fémur ; rien aux poumons. Malgré la présence de cellules sanguines dans la circulation, l'évolution hémato-poïétique des éléments néoplasiques est difficile à démontrer. En dépit de la structure fusiforme de ces derniers il s'agit d'une prolifération endothéliale ; l'auteur n'ayant pu examiner complètement le squelette, hésite entre un endothéliome splénique proprement dit et une affection systématique du S. R. E.

Guibert (Bull. Assoc. Cancer, 1930). Etude importante comparant deux cas, le second (F..., 26 ans) paraît une maladie de GAUCHER typique; le premier, le plus intéressant pour notre étude, est un réticulo-endothéliome pur chez un homme de 25 ans, rate de 2.800 gr. On y retrouve tous les stades de la prolifération du revêtement endothélial, les sinus sanguins sont souvent dilatés. On y trouve des histiocytes migrants issus de la desquamation et divers stades de la lignée érythroblastique. La prolifération provient surtout des cellules endothéliales et accessoirement des cellules réticulées.

Schlossnics. F..., 38 ans.

Lésions multiples (rate, foie, os). Dans la rate, dispositions à la fois endothéliales et sarcomateuses. Foyers d'hématopoïèse, myéloblastes et normoblastes. Dans le foie, un peu partout, prolifération des cellules de Képffer sous forme d'éléments isolés à noyaux géants (rappelant selon l'auteur celle décrite dans l'endothéliome hépatique de FISCHER-WASELS) dans les os longs : transformation de la moelle en un tissu d'aspect sarcomateux polymorphe.

Autres cas dont les analogies sont moins nettes et même discutables :

Pentmann, 56 ans (Frankf. z. fur Path. 1906).

Nodules multiples de la rate et du foie, avec angiome caverneux d'une vertèbre.

Cerkasov (Central. fur Allgem. Path., 1907). Enfant de 11 ans.

Weich Selbaum., 21 ans.

Nodules multiples dans la rate.

Bockelmann (thèse GREIFSWALD, 1906). Enfant de 15 mois.

Dispositions à la fois angiomateuses et sarcomatiformes.

Golovin-Ammon, 16 ans (thèse Zurich, 1910).

En résumé, et même en laissant de côté ici tout le groupe des sarcomes proprement dits (dont certains paraissent d'ailleurs également issus d'une prolifération de l'endothélio-réticulum) nous disposons déjà d'un certain nombre de tumeurs chez lesquelles cette origine est certaine. La plupart sont localisées à la rate, mais parfois d'autres segments du S. R. E. (foie et moelle) ont pu être simultanément intéressés. Malgré que les descriptions soient parfois des plus succinctes, il est probable que ces diverses tumeurs ne sont pas identiques et montrent des différences plus ou moins marquées en ce qui concerne les métastases, la malignité, les modalités de l'hématopoïèse ; certaines offrent une persistance de caractères organoïdes ou angiomateux ; dans d'autres, au contraire, la néoformation est différenciée et d'emblée sarcomatiforme. Ces variations ne constituent pas de différences fondamentales vis-à-vis de nos endothéliomes du foie, car chez ces derniers on les retrouve aussi marquées. Dans les deux groupes de tumeurs, on note la même tendance au multicentrisme. L'histogenèse est naturellement beaucoup plus complexe dans la rate, en raison de la présence d'un réticulum distinct qui ne se retrouve pas dans les lobules hépatiques. Quoi qu'il en soit, il ressort de ce groupement provisoire d'observations que les homologues, sinon l'unité morphologique du S. R. E., sont maintenues jusqu'à un certain degré dans les tumeurs du foie et de la

rate. Par contre, pour les autres parties du S.R.E., elles s'estompent ou se retrouvent avec difficulté.

II. — MOELLE.

Il existe des cas d'angiomes purs à localisations osseuses multiples (cas de MUTHMANN, GERHARDT, DEETZ, SCHONE, VIRCHOW, etc.) ; la prolifération paraît avoir été plus marqué dans celui de MARCKWALD (h. 56 ans, nodules hémorragiques dans tout le squelette).

Les cas de prolifération maligne correspondent soit au myélome, soit au type décrit par EWING comme endothéliome diffus et pour lequel OBERLING préfère les termes de réticulome ou réticulo-sarcome. Ce dernier dans deux mémoires successifs des *Bulletins de l'Association du cancer* (1928 et 1932) a étudié minutieusement son évolution et ses caractères histologiques : début chez les sujets jeunes, plus de la moitié des cas au-dessous de 20 ans et 80 % au-dessous de 30 ans, prédilection pour les os longs après traumatisme, métastases particulièrement dans les os du crâne, un peu moins dans les poumons et les autres viscères, traduisant en somme l'envahissement par voie sanguine, tissu néoplasique homogène sans limite cellulaire, syncytium riche en noyaux allongés, à mitoses très fréquentes, envahissements précoces des canaux de Havers. D'après les analogies de ces tumeurs avec les réticulo-sarcomes des ganglions, OBERLING sou-

tient l'origine réticulaire et comme cette cellule réticulaire a un potentiel morphogène considérable, on conçoit que les éléments néoplasiques peuvent évoluer soit dans le sens réticulo-endothélial, soit dans le sens hématopoiétique. Un des cas d'OBERLING représenté dans la figure 11 de son premier mémoire (tumeur du sacrum, homme 29 ans) montre très nettement ces dispositions angioplastiques sous forme de cavités tubuleuses allongées.

Il reproduit d'autre part un dessin relatif à une tumeur de Bevacqua.

On y voit non plus un syncytium mais des cellules nettement individualisées, qui par leurs caractères cytologiques, se rapprochent tantôt des monocytes, tantôt des éléments myéloïdes très jeunes. Il s'agit d'éléments réticulaires qui tendent à s'individualiser et qui évoluent incontestablement ; cette évolution s'arrête assez tôt, les cellules qui en résultent conservent le caractère de l'élément jeune très peu différencié. Toutefois par places ou dans d'autres cas on voit apparaître des cellules myéloïdes parfaitement différenciées, parfois même des mégacaryocytes.

Enfin à côté de ces cas de réticulo-myélosarcome, on peut en trouver, mais plus rarement, d'autres dans lesquels les éléments néoformés se différencient dans le sens de la lignée lymphoïde. Tel est l'état actuel de la question. Cette étude d'OBERLING a en somme modifié la conception des myélomes considérés jusqu'alors comme un groupe trop spécial ; elle représente l'application à l'étude des tumeurs médullaires de la notion du

S. R. E. et spécialement du caractère polyvalent de ses éléments matriciels établi par MAXIMOW. On s'explique ainsi des analogies avec nos tumeurs du foie spécialement en ce qui concerne l'hématopoïèse ; on va y revenir plus loin.

III. — GANGLIONS LYMPHATIQUES.

a) Il existe des adénopathies à évolution lente de caractère local ou régional, ne récidivant pas après exérèse, représentant une simple hyperplasie plutôt qu'une tumeur vraie et montrant histologiquement une réaction hyperplasique prédominante ou exclusive du S. R. E. ganglionnaire. POUJOL en a publié récemment un exemple fort net, les dispositions observées (volumineux éléments endothéliiformes) y traduisent à la fois la surcharge lipoïdique et l'aptitude phagocytaire. Elles peuvent être liées dans certains cas à une hypercholestérolémie ou à une cholestérose locale dégénérative.

b) *Néoplasies vraies à évolution maligne.* — Groupe individualisé par une série d'études récentes, en particulier celles de GOEDEL (1923), de KOMOCKI (1924), de GOORMATIGH (1926), de JORGE et BRACHETTO-BRIAN (1929), de ROULET (1930) qui a proposé la dénomination de rethothelsarcome au lieu de celle de réticulo-endothéliome.

On a tantôt des éléments aplatis, foliacés, ra-

mifiés, à corps cellulaire transparent, tantôt des syncytiums denses à petits noyaux serrés uniformes ou au contraire irréguliers. Les îlots lymphoïdes ne paraissent pas participer à la néoplasie et disparaissent par atrophie. Les diverses méthodes d'imprégnation révèlent encore les éléments néoplasiques la présence d'un réticulum péricellulaire qui ne prend pas les colorants de la substance collagène. Dans certains cas, les cloisons conjonctives proprement dites restent rares, mises à part les grosses travées de cloisonnement. GOORMAGTIGH note que la disposition réticulée rappelle l'état normal au point que parfois les noyaux monstrueux seuls révèlent la tumeur. Parfois on note des différences entre la tumeur primitive et les localisations secondaires. Les éléments endothéliaux néoplasiques peuvent être volumineux, polyédriques, à limites nettes, offrant ainsi une apparence épithélioforme qui explique les difficultés de diagnostic avec les lympho-épithéliomes proprement dits. Les éléments multinucléés sont très inégalement répartis suivant les cas.

GOORMAGTIGH dans sa description d'une série de cas envisage successivement les variétés suivantes :

1^o Tumeurs d'aspect mésenchymateux dont la trame maintient certaines analogies avec le mésenchyme embryonnaire. En se détachant certaines cellules deviennent des monocytes, on observe la formation de cellules multinucléées ;

2° Tumeurs d'aspect réticulé.

Grande variété selon la différenciation des cellules en particulier vers le type endothélial, et, d'autre part, le développement du collagène ; dans des cadres grillagés, les cellules évoluent vers un type clair à noyaux souvent irréguliers ;

3° Tumeurs d'aspect pulpo-splénique ébauchant des cordons et des sinus ;

4° Tumeur d'aspect giganto-cellulaire ; leurs cellules géantes phagocytent activement ;

5° Tumeurs à évolution endothéliale, noyaux vésiculeux, traînées cellulaires syncytiales, aspect épithélioforme. Tels sont les caractères généraux et les variétés évolutives des réticulo-endothéliomes ganglionnaires. Il reste à résoudre deux questions sur lesquelles règnent encore des divergences :

a) Certaines tumeurs du naso-pharynx et des amygdales classées dans le groupe spécial des lympho-épithéliomes (SCHMINCKE, REGAUD et JOVIN) paraissent identiques et il y aurait lieu de préciser les caractères des deux groupes ;

b) D'autre part, on a peut-être exagéré la distinction schématique vis-à-vis des lymphocytomes et des lymphosarcomes alors qu'il existerait en réalité (en particulier selon SABRAZÈS) des cas intermédiaires de type indifférencié.

En résumé, l'aspect général est bien différent de celui des tumeurs kupffériennes, les affinités physiologiques des deux types histiocytaires s'effacent donc ici rapidement tandis que la néoformation maligne accentue les différences morphologiques, liées à une organogénie dissemblable. Les aspects angiomateux font naturellement défaut et l'érythropoïèse n'y a pas été jusqu'ici démontrée ou décrite.

Ainsi les homologues de structure et d'évolution des endothéliomes du S. R. E., relativement maintenues pour le foie et la rate s'estompent et se rompent même dès qu'on passe aux ganglions. A plus forte raison dans les autres segments fonctionnels discutés du S. R. E. (thymus, cellules interstitielles du testicule de l'ovaire, peau, etc.), tout rapprochement devient illusoire ; et par contre, on retrouve des évolutions hématopoïétiques dans les tumeurs de certains tissus ou organes, par exemple les liposarcomes du tissu adipeux qui, par l'ensemble de leurs autres caractères, ne peuvent guère être incorporés au S. R. E. L'évolution leuco et érythropoïétique représente précisément ici la persistance d'un caractère embryonnaire du mésenchyme, selon la notion développée par MAXIMOW.

Si on rapproche de ces résultats apportés par l'étude des tumeurs l'extension actuelle du système des histiocytes au tissu conjonctif lâche par

l'incorporation des fibroblastes suivant les idées de VON MOLLENDORF, il devient vraiment impossible de définir et surtout d'individualiser une morphologie néoplasique du S. R. E., d'après le type différencié ou adulte de ses histiocytes.

Il nous reste maintenant à envisager les déductions que comporte notre étude au sujet de la signification et de la nature des cellules de Kupffer.

APPENDICE

I

Il faut ajouter aux cas énumérés plus haut d'endothéliomes spléniques, le cas de WRIGHT (*Am. J. of Pathology*) considéré par l'auteur comme hémangiome malin avec métastases spléniques.

II

OBERLING, dans une série d'études, a essayé de mettre en évidence une morphologie néoplasique commune aux diverses localisations du S. R. E. Il souligne en particulier l'intérêt des petites tumeurs myélo-lipomateuses observées de préférence dans les surrénales, et en rapproche certaines tumeurs du derme à structure analogue. Il rappelle les études d'HICKEL, démontrant dans des cas de syphilis congénitale la persistance d'ilots hématopoïétiques dans la trame réticulée des surrénales. WASSERMANN, dans ses études sur le développement du tissu adipeux a montré que certains organes adipeux sont pourvus transitoirement d'une fonction hématopoïétique pendant la vie embryonnaire et fœtale.

PEYRON et CORSY ont du reste observé dans le stroma

de la glande mammaire du fœtus de cheval des îlots d'hématopoïèse avec Mégacaryocytes qui correspondent au tissu adipeux dans lequel ils se ramifient. Ces faits « permettent dit OBERLING, de considérer les cellules « réticulaires comme des éléments matriciels du tissu « adipeux » et il les applique à l'interprétation de ces petites myélo-lipomes offrant côte à côte des aspects adipeux, réticulé et hématopoïétique. L'intérêt qui s'attache à cette convergence morphologique entre des tumeurs de siège variable (surrénale, peau) et les organes adipeux embryonnaires n'est pas douteux, mais il faut remarquer qu'elle ne révèle nullement l'unité morphologique du S. R. E. envisagé comme système ; elle reste dans le cadre d'un tissu et même se limite à l'organogénie embryonnaire ou fœtale de ce dernier ; car le tissu adipeux de l'adulte ne participe pas aux réactions du S. R. E.

Ces faits n'ont pas échappé à OBERLING et dans son dernier mémoire sur les réticulo-sarcomes de la moelle osseuse, il précise et restreint sa conception initiale des tumeurs du S. R. E. en s'exprimant comme suit :

« Le S. R. E. répondant à une notion purement morphologique englobe des éléments cellulaires qui dans des conditions déterminées se comportent de la même façon, mais qui, par ailleurs, peuvent avoir des caractères très différents. Ses limites restent imprécises. Or il va de soi qu'on ne peut pas attribuer un type néoplasique défini par ses caractères morphologiques à un système cellulaire défini uniquement par ses caractères physiologiques. Mais le problème change si on envisage le tissu réticulo-endothélial ; celui-ci est formé par un ensemble de cellules qui appartiennent réellement à une même famille et présentent sensiblement les mêmes propriétés histologiques. C'est ici que la question de la communauté d'un type néoplasique peut se poser, et c'est ici qu'à notre avis on peut lui donner une réponse affirmative. »

Les diverses variétés de cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate, de la moelle, des ganglions lymphati-

«ques peuvent donc produire le même type néoplasique : réticulo-sarcome, dont les caractères généraux sont les suivants :

« La formation abondante de fibres de réticuline prouve
« que les cellules néoplasiques répondent à des cellules
« réticulaires... la formation de la substance fonamen-
« tale fibrillaire marche de pair avec la maturation évo-
« lutive du blastème indifférencié qui peu à peu prend
« l'aspect du tissu réticulaire adulte... »

On peut suivant les cas observer une évolution vers le type endothélial (système des cavités tubuleuses ramifiées et anastomosées), et vers l'hématopoïèse [érythroblastique, myélocytaire et parfois plasmocytaire].

Divers pathologistes, entre autres LAUCHE et KRAYENBURG, ont objecté à OBERLING que sa classification est trop schématique et d'application pratique difficile. KRAYENBURG dans son cas de tumeur d'Ewing, reconnaît les apparences réticulaires, mais préfère les rapporter à des éléments mésenchymateux indifférenciés, véritables germes dysembryoplasiques. OBERLING répond que la distinction éventuelle entre le tissu réticulaire adulte et un germe mésenchymateux indifférencié n'a qu'un intérêt secondaire puisque les cellules réticulaires sont précisément caractérisées par le fait qu'elles ont conservé le potentiel évolutif de la cellule mésenchymateuse embryonnaire, et il ajoute que si sa classification est schématique : « toutes les clas-
« sifications des tumeurs et notamment les tumeurs héma-
« topoïétiques le sont ; dans tout ce domaine, on trouve
« à côté des cas typiques des formes intermédiaires reliant
« entre elles les levures apparemment les plus disparates. » Dans ce débat entre pathologistes autorisés, il ne saurait être question pour nous d'apporter une opinion personnelle. Bornons-nous à indiquer parmi les objections éventuelles à cette conception du Réticulo-sarcome, les suivantes qui nous paraissent surtout à retenir :

a) l'une déjà opposée par LÉVI à la conception d'ASCHOFF est que la genèse d'un réticulum représente une différenciation d'ordre très général, et insuffisante pour justifier le terme de cellule réticulée.

b) L'hématopoïèse n'appartient pas exclusivement au S. R. E. ; elle reste un caractère général du mésenchyme ; l'érythropoïèse fait d'ailleurs défaut dans les tumeurs du S. R. E. ganglionnaire ;

c) Un caractère fonctionnel tel que la macrophagie aurait plus de valeur ; mais à la condition d'être constant, ce qui n'est pas le cas ;

d) Enfin et surtout l'Etude des endothéliomes kupffériens et de ceux de la rate n'est pas encore assez avancée, du point de vue expérimental et même histo-pathologique pour qu'on puisse fixer leur place éventuelle dans un groupe général de réticulo-sarcomes

Il faudra préalablement résoudre pour le foie comme pour la rate la question de l'origine endothéliale de certains sarcomes que nous avons posée plus haut.

Quoi qu'il en soit, la conception actuelle d'OBERLING comme le note GRYNFELLT à la suite de sa communication (*Bull. Cancer*, 1932, p. 347) tend à caractériser les tumeurs du S. R. E « par les potentialités hématopoïétiques de ses « cellules, qui sont plutôt des histioblastes que des histio- « cytes, tels que les définissaient KYONO et ASCHOFF. Je « pense, ajoutait le pathologiste de Montpellier qu'il y a « tout avantage à distinguer ces formes tumorales sous le « nom de réticulo-endothéliomes des histiocytomes qui ont « pour élément fondamental l'histiocyte, c'est-à-dire la « cellule rhagiocrine, telle qu'elle a été magistralement « décrite par RENAULT. Et ces histiocytomes ne doivent pas « être confondus avec les fibrocytomes. Mais il ne faut pas « perdre de vue que toutes ces néoplasies ne sont en somme « que des mésenchymomes, c'est-à-dire ont pour élément « fertiles les cellules du mésenchyme dont on connaît bien « l'instabilité évolutive. C'est pour cela qu'il ne faut pas « accorder en général à la classification des tumeurs du « mésenchyme une valeur absolue, et que s'il est avanta- « geux de bien distinguer leurs diverses formes, il ne s'agit « bien souvent que de facies, susceptible de se modifier « le cas échéant d'un point à un autre de la tumeur. »

CHAPITRE IX

NATURE DE LA CELLULE DE KUPFFER

L'ensemble des faits apportés par l'organogénie, l'histophysiologie, la pathologie générale et expérimentale et l'étude des tumeurs, établit avec évidence d'une part les affinités de la cellule de K. avec l'endothélium vasculaire sanguin, de l'autre ses synergies fonctionnelles avec le S. R. E.

1° Si on tient compte *exclusivement* de l'*histopathologie des tumeurs* développées en des points divers de ces deux tissus, le lien de la cellule de K. avec le premier peut paraître prédominant. mais c'est l'inverse si on envisage ses réactions hyperplasiques. C'est depuis longtemps une notion bien établie que les tumeurs malignes restituent principalement ou exclusivement les caractères morphologiques ou fonctionnels d'ordre primaire à l'exclusion des différenciations d'ordre secondaire. Par conséquent, si marquées que soient les analogies ou synergies fonctionnelles entre les endothéliums vasculaires de la rate et du foie, on conçoit que leur organogénie différente, en parti-

culier la présence du réticulum splénique, imprime à leurs tumeurs un facies différent.

En fait, les cas de tumeurs spléniques groupés plus haut permettent déjà d'envisager entre l'endothéliome des deux organes des homologues assez marquées qui ne se retrouvent pas aussi nettement en dehors du S. R. E. (par exemple dans les endothéliomes du corps thyroïde l'hématopoïèse est absente ou peu marquée).

2° Si on envisage les *réticuloses ou hyperplasies chroniques*, même celles dont la localisation splénique est prédominante (GAUCHER, NEUMANN, PICK), les synergies fonctionnelles, les homologues entre les deux organes s'accusent encore davantage. D'une façon générale l'histo-pathologie (sans cadrer complètement avec la distinction absolue établie par MAXIMOW entre le S. R. E. et l'endothélium vasculaire en général) nous paraît confirmer que le premier garde un potentiel évolutif beaucoup plus étendu.

3° Si nous rapprochons de ces faits les données techniques de l'histologie normale (diverses méthodes d'imprégnation du réticulum) et celles de l'embryologie expérimentale (cultures) nous sommes conduits à une doctrine mixte ou éclectique qui est en somme celle de la plupart des histologistes.

La cellule de Kupffer bien que fonctionnelle-

ment incorporée au S. R. E. peut être maintenue dans le cadre organogénique de l'endothélium, en raison de ses homologies avec le revêtement vasculaire de certains organes à échanges osmotiques actifs, tels que les villosités intestinales et le glomérule rénal. Les analogies peuvent s'étendre au placenta si on tient compte des dispositions vasculaires, la membrane filtrante vasculaire étant interposée entre le sang porte et celui de la circulation sus-hépatique.

D'autre part, on peut écarter comme trop spéciales ou mêmes inexactes, une série de conceptions :

a) celle qui faisait des cellules de K. des éléments adventitiels ou des plasmocytes (WALDEYER et autres ;

b) celle d'EHRlich qui d'après leurs affinités pour les couleurs d'aniline, les considérait comme des mastocytes ;

c) celle vers laquelle ont incliné plus ou moins nettement divers auteurs, par exemple SOULIÉ et plus récemment BORREL (dans sa conception du système trophique pigmentaire), et qui les considère comme des éléments spéciaux rappelant les chromatocytes des amphibiens ;

d) celle toute récente des biologistes hollandais de HAAN et DJOEKSTRA.

Selon eux les cellules de K. ne seraient pas des

éléments fixes de la charpente hépatique mais de simples macrophages immigrés dans l'organe à titre temporaire. En faveur de cette interprétation paradoxale on aurait pu également invoquer l'invasion du foie des amphibiens par des macrophages spléniques (qui est notée en particulier dans la thèse de FLORENTIN). En fait les auteurs hollandais s'appuient exclusivement sur les cultures de leucocytes *in vitro* ; elles leur ont montré que des cellules mésenchymateuses isolées dans l'organisme avaient tendance en culture à se grouper en syncytium. Ils ont cherché dans leurs études

« à obtenir des leucocytes chargés de granulations de bleu trypan, afin de les reconnaître, mais assez lavées pour ne pas émettre à leur voisinage la substance colorante. Il y sont arrivés en injectant dans le péritoine du cobaye une solution de bleu trypan en liquide de Ringer et en provoquant ensuite à l'aide d'injection de lait un afflux leucocytaire. Cette sérosité chargée de leucocytes est recueillie, lavée, centrifugée à plusieurs reprises puis injectée dans la veine mésentérique ; on retrouve alors au niveau des capillaires hépatiques ces éléments macrophages plus ou moins aplatis et fixés, constituant un syncytium qui s'incorpore ou s'ajoute au syncytium kupfférien. Après hémolyse provoquée ils montrent d'ailleurs des aptitudes phagocytaires identiques à celles des cellules de K. En résumé ces derniers ne seraient pas fixes mais se renouvelleraient sans cesse aux dépens de ses éléments migrants. D'autre part de HAAN et DJOEKSTRA considèrent que le réticulum de K. avec ses fibrilles grillagées ne forme jamais une cloison continue et que le sang est souvent en contact direct avec les

cellules glandulaires. C'est pourquoi il conviendrait selon eux de ne pas dessaisir complètement ces dernières de certaines fonctions qu'on a trop de tendances à localiser dans les cellules de K. ».

e) LA THÉORIE DE HAVET. — *Origine endodermique et nature trophique spéciale de la cellule de K.*

Le professeur de l'université de Louvain a été amené par ses études sur la névroglie à développer cette conception originale, séduisante même en certains points, mais qui ne cadre pas avec l'effet embryologique. L'étude d'un matériel d'embryons de vertébrés divers l'amène à conclure :

1^o Que les cellules de K. ne sont pas des cellules endothéliales, qu'elles n'appartiennent pas à l'endothélium vasculaire des capillaires sanguins du foie, mais qu'elles sont en dehors de cet endothélium, présentant une forme, une structure différentes de celles des cellules endothéliales. Elles peuvent cependant simuler, en certains cas des cellules endothéliales ;

2^o Que ces cellules ne sont pas d'origine mésoblastique, splanchnopleurale mais qu'elles sont très probablement d'origine hypoblastique. Elles proviendraient, en effet, du vaste plasmodium qui constitue tout au début le bourgeon hépatique. Le plasmodium en se scindant, en se découpant durant le travail de différenciation donnerait ensuite les cellules hépatiques et les cellules de K.

Ce travail de différenciation est analogue à celui.

qui se produit tout au début dans les centres nerveux, où la masse protoplasmique embryonnaire, riche en noyaux se différencie en divers éléments et donne naissance aux cellules nerveuses et aux cellules de névroglie. En réalité si l'on en juge du moins par ses figures, HAVET n'apporte pas la preuve de ce clivage de l'ébauche endodermique. Les modifications des noyaux qu'il croit saisir sont discutables et insuffisantes pour caractériser une lignée cellulaire.

L'auteur lui-même reconnaît que pour être rigoureuse sa démonstration

« devrait reposer sur de nombreuses observations du foie d'embryons de divers vertèbres depuis la première ébauche de la glande hépatique jusqu'à la complète formation de celle-ci. Nous devons dit-il, nous borner pour le moment à l'observation du foie d'embryons de batraciens, d'oiseaux et de cobayes dont les séries bien qu'incomplètes sont cependant suffisantes pour nous permettre de conclure que très probablement les cellules spéciales de K. sont d'origine hypoblastique ».

En fait il eut été peut-être préférable qu'HAVET se soit borné à l'étude complète d'un seul type. Les diverses études faites sur l'hématopoïèse et dont nous avons vu plus haut les divergences, s'accordent toutefois sur l'origine mésenchymateuse ; aucune n'a jamais envisagé cette évolution angioblastique de l'endoderme. Nous avons pu examiner au laboratoire d'A. PEYRON de nombreux stades précoces du mouton et surtout du cheval, ces derniers destinés à faire l'objet d'une

description prochaine, nous n'avons rien constaté qui puisse confirmer la doctrine d'HAVET. }]

3^o Mais il invoque également les dispositions du foie adulte

« Nous avons fait, dit-il, l'étude de la forme et de la structure des cellules de K. adultes chez le rat, le chat, le lapin, l'homme. Que la forme de ces cellules soit ovoïde, plus ou moins allongée en triangulaire, que leur protoplasme renferme un réseau et des granules, que leur noyau soit relativement petit et qu'il contienne un nucléole assez volumineux, ce sont là des points d'importance secondaire.

Ce sont les fibrilles appartenant à ces cellules qui doivent fixer notre attention. Pour mettre ces fibrilles en évidence, plusieurs méthodes ont été employées. La méthode d'ACHUCARRO est excellente pour l'étude de ces fibrilles. Les modifications que RIO a introduites ne sont pas sans valeur. On peut aussi employer la méthode de BIELSCHOWSKY qui donne de bons résultats. Celle de TELLO met bien en évidence les fibrilles conjonctives surtout les plus volumineuses qui entourent les branches des veines porte et sus-hépatique, mais elle ne conserve pas suffisamment la structure des cellules hépatiques ; elle nous a été de peu d'utilité pour l'étude des relations des cellules de K. avec les cellules glandulaires et avec les vaisseaux sanguins du foie.

Ce sont là les meilleures méthodes que nous possédons pour une étude de ce genre. Quand elles réussissent, elles font apparaître des structures fibrillaires là où les méthodes ordinaires sont impuissantes à les mettre en évidence.

Il ne nous est pas possible pour le moment de déterminer d'une manière exacte le moment d'apparition des cellules de K. dans les foies d'embryons.

Elles commencent à se laisser colorer par les sels d'ar-

gent chez les fœtus de 3 à 4 mois et plus loin les fibrilles ont été prises pour des fibrilles élastiques, mais elles ne présentent pas les réactions caractéristiques de l'élastine ; elles ont été prises aussi pour de simples fibrilles conjonctives, mais on a reconnu qu'elles ne procèdent pas les réactions ordinaires des fibrilles de nature collagène. Dans les coupes de foie traitées par la solution d'argent ammoniacal on voit, en effet, des faisceaux de fibrilles collagènes rayonner de la paroi de la veine intra-lobulaire vers les espaces-ports.

Ces fibrilles collagènes sont différentes au point de vue de leur forme, de leur disposition, de leur arrangement, et de leur réaction chimique, des autres faisceaux de fibrilles qui appartiennent aux cellules de K., les premiers forment les « faisceaux radiaires », les seconds forment les fibres enveloppantes ou « fibres en treillis ». Déjà en 1899 RENAULT distinguait nettement les premières des secondes. Il ne s'agit pas d'une formation de tissu conjonctif ressortissant aux variétés connues, écrivait-il à propos des secondes et selon HAYET ce fait serait lié à l'origine embryologique spéciale des cellules de K.

4^o Il développe enfin les analogies avec les cellules névrogliales qui sont également issues d'une syncytium embryonnaire, engendrant secondairement des fibrilles et offrant des rapports de même ordre avec les vaisseaux et les cellules propres de l'organe. Il conclut finalement que les cellules de K. apparaissent chez les vertébrés comme des cellules adjuvantes.

« Elles aideraient les cellules hépatiques à se former par l'élaboration des substances nécessaires à la constitution du protoplasme des cellules nouvelles. On pourrait les rapprocher des tréphocytes de Carrel ».

La doctrine d'HAVET a été d'une façon générale écartée par les histologistes, en raison surtout des points faibles de ses données embryologiques.

PFUHL qui dans son exposé du *Manuel de von Mollendorff*, en fait une critique sévère lui reproche également d'avoir confondu les noyaux des éléments phagocytés avec ceux des cellules de K.

CONCLUSIONS

I. — L'endothélium vasculaire sanguin du foie se constitue chez l'embryon par la transformation réticulaire ou sinusoïdale d'une ébauche angio-blastique générale, provenant du feuillet viscéral du mésoderme et à laquelle viennent s'adjoindre des poussées secondaires du mésenchyme, issues du mésothélium coelomique. Il devient ultérieurement une partie des plus actives du S. R. E. On peut conserver le nom de cellule de Kupffer pour ces éléments isolés ou en hyperplasie qui s'observent en particulier après les colorations vitales ou au cours de réactions macrophagiques. L'hypothèse de deux variétés distinctes de cellules de Kupffer endocytes et péricytes, envisagée d'après leur topographie histologique respective, n'est confirmée ni par l'histophysiologie normale ou expérimentale, ni par les lésions chroniques diverses réticuloses ou tumeurs.

Le réseau fibrillaire grillagé doublant la paroi endothéliale est une annexe physiologique, sinon un dérivé génétique des cellules de Kupffer.

Il est à l'état normal discontinu comme le syncytium kupfférien et peut-être la paroi endothéliale elle-même sur laquelle s'individualisent ces der-

nières ; de sorte que le sang est par places au contact direct des cellules hépatiques.

II. — Les diverses réactions fonctionnelles de l'endothélium hépatique longtemps envisagées isolément sont pour la plupart communes d'une part à l'endothélium vasculaire général et de l'autre aux divers segments du S. R. E., les différences portant surtout sur leur intensité dans les divers cas. Malgré les importantes études de MALLORY, FOOT et Mac JUNKIN sur l'activité de l'endothélium vasculaire général et en particulier les macrophages endothéliaux, il semble bien que le cadre fonctionnel des cellules de Kupffer (hématopoïèse de l'embryon, hémolyse, granulopexie des réactifs colorants et des pigments biliaires, macrophagie, réactions de défense et d'immunité) soit plus strictement celui du S. R. E. Toutefois le degré et la chronologie de ces réactions synergiques de même que le nombre des segments du S. R. E. qui y participent, restent des plus variables suivant les cas. Cette réaction aiguë des cellules de Kupffer se traduit de façon assez variable par l'hyperplasie du corps cellulaire, sa surcharge en substances diverses (corps étrangers, agents infectieux, pigment, hématies et leucocytes) et une multiplication directe et indirecte.

III. — Dans la genèse des cirrhoses du foie, le rôle des cellules de Kupffer, assez difficile à démontrer, paraît variable suivant les types étiologiques, et est surtout important aux premiers stades

de la réticulose fibrillaire. Leur hypertrophie ou insuffisance fonctionnelle serait ici plus importante que celle de l'élément glandulaire.

IV. — En dehors des cirrhoses et avec beaucoup plus de netteté que dans ces dernières, la prolifération des cellules de Kupffer sous forme de foyers d'apparence polymorphe ou même métaplasique (fibroblastes) s'observe en certains processus chroniques d'étiologie ou de signification obscure intéressant l'ensemble du S. R. E., ils constituent le groupe provisoire en cours d'étude des réticulo-endothélioses.

V. — Il existe actuellement près de 50 cas de tumeurs malignes du réticulo-endothélium kupfférien, constituant par leur histopathologie et leur évolution, un groupe assez homogène avec quelques réserves toutefois en ce qui concerne la localisation exclusive au foie et l'intégrité des autres segments du S. R. E. (qui n'ont pas toujours été vérifiés avec la même exactitude dans tous les cas). Du point de vue étiologique on doit provisoirement établir une distinction en deux variétés ; l'une, la moins fréquente, issue de malformations (par exemple angiome initial) et frappant les nouveau-nés et les enfants, l'autre apparaissant chez les adultes d'un âge parfois avancé. Elles ont comme caractères communs la topographie initiale pluri, plutôt qu'unicentrique des lésions. La persistance, parfois prolongée de la topographie vasculaire dans la tumeur et la dissociation des travées hépatiques

par les capillaires néoplasiques, les analogies des diverses phases du processus angioblastique avec celles de l'embryologie normale et en particulier l'évolution hématopoïétique leuco ou érythroblastique, l'existence (d'ailleurs inconstante) de métastases, offrant les mêmes caractères.

VI. — Ce type néoplasique ne se retrouve pas identique dans les ganglions et la moelle osseuse; il ne présente d'autre part jusqu'ici aucune forme de transition avec les simples états hyperplasiques du S. R. E., de la rate et du foie, par exemple les maladies de GAUCHER et de NIEMANN PICK.

Toutefois il existe pour la rate quelques cas de tumeurs analogues ou identiques en dépit de leurs étiquettes diverses. L'existence de ces endothéliomes sanguins malins dans les deux organes pourrait constituer un argument en faveur de l'unité morphologique douteuse ou même contestée des tumeurs du S. R. E.

Vu : le Président de la thèse,
VILLARET.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BALHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Histo-physiologie normale et réactions fonctionnelles.

- Bianchi.* — Cellules de Kupffer (Morgagni, 1913, CV, 1-21).
- Bruni.* — Réticulum en général (Arch. Ital. Histol. et Anat. pathologica, 1931).
- Browicz.* — (Arch. Mikr. f. Anat., t. 55, 1900 et t. 60, 1902).
- Bungeler et Wald.* — Rôle des Cellules de Kupffer dans l'inflammation (Virchow Archiv, 1928, t. 270).
- Clara.* — Série d'études sur le développement et la régénération du foie (Zeitschr. mikr. Anat. Forschung, t. 20 (1930), 22 (1930) et 26 (1931, Anat. Anzeiger, 1931, t. 72).
- Corner.* — On the widespread occurrence of reticular febrils produced by capillary endothelium. Contrib. to Embr., vol. 9, 1920. Carnegie Public, n. 272.
- Dellapiane.* — Boll. Soc. Biologia sperimentale, 1929.
- Drinker, Drinker et Lund.* — Am. J. Physiol., 1922, LXI, 1.
- Drinker et Churchill.* — A graphit suspension for intravital injection of capillaries (Proc. Roy. Soc. Med., v. 101, 462-467, 1927).
- Fischer.* — Graisses (Virchow Archiv., t. 208, 1912).
- Ferguson.* — Application of silver impregnation method of Bielschowsky to the reticular and other tissues (Am. J. of Anatomy, vol. 12).
- Frischmann.* — Réticulum (Bull. Soc. Ital. di Biol. sper., 6 janvier 1931).

- Castaldi (L.)*. — Il Connetivo nel fegato dei Vertebrati (Arch. Ital. di Anat. e di embr., 1919, 373-506, 5 pl.).
- Gilbert et Carnot*. — Endothélialite graisseuse toxique ; sur une lésion exclusive des cellules endothéliales du foie par la cocaïne (C. R. Soc. Biol., 6 déc. 1902).
- Graham (S. G.) et Imrie (C. G.)*. — The fat content of embryonic livers (J. Biol. Chem., 1920, XLIV, 243).
- Gye and Purdy*. — Poisonous properties of colloidal silica (Brit. J. Exp. Pathol., 1924, vol. 5, p. 238).
- Greffii (E.)*. — Cellule del Kupffer e biligenesi (Giorn. di biol. e med. Sperim., 1923-1924, 95-97).
- Higgin et Murphy*. — Anat. Rec., 40, 1928.
- Hoffheinz*. — Lipöidstudien an der Leber (Virchow arch. f. Path. Anat., 1926, t. 260).
- Helly*. — Graisses (Beitr. für Path. Anat., t. 51, 1911).
- Hamaryaki et Watanabe*. — Affinités des Histiocytes. Folia Hematologica, t. 39 (1929) et t. 43 (1931).
- Jaffé et Berman*. — Relation between Kupffer cells and livercells (Arch. of Path., 5, 1020, 1928).
- Koster, Goldzieher et Collens*. — Effect of intravenous injections of dextrose on Kupffer cells (Arch. Pathol., juin 1930).
- Kupffer*. — Deux mémoires (Arch. f. Mikr. Anat., t. 121, 353, 1876, et 54 (1899).
- Levin*. — Fat content of Kupffer cells (Arch. of Pathology, 1930, bibliogr.).
- Lawrence et Huffmann*. — Fatty changes in Kupffer cells in liver of guinea pig in phosphorus poisoning (Arch. of path., 7, 809, 1929).
- Boll. Soc. Ital. Biol. sper., 875, 1928.
- Monit. Zool. Ital., 40, 555, 1930.
- Magrassi*. — Reticulum (Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 6, 855, 1931).
- Machiarulo*. — Lipoides du foie. Et. Experiment. (Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol., 1926, t. 34).
- Malyschew*. — Inflamm. aseptique. Rôle des cellules de Kupffer (Zieglers Beitr. zur path. Anat., t. 78).

- Mall.* — Reticulated tissue (John Hopkins Hospital Bull., t. I, p. 171, 1896).
- A study of the unity of the liver (Am. J. of Anat., vol. V, n° 3, g., 1906).
- Millot.* — Sur le rôle adipopexique du foie des vertébrés (C. R. Assoc. Anat., 23^e R., 3, 300-307, 1928).
- Nissen.* — Colloides. Réactions du fer (Z. Expr. Medicin, t. 28, 1922).
- Nathan.* — La Cellule de Kupffer et ses modifications dans certaines conditions expérimentales (C. R. Soc. Biol., p. 326, 19 oct. 1907).
- Presse méd., 21, XI-1907 et Monographie générale. Journal de l'Anatomie, 1908.
- Petroff.* — Die Ablagerung colloidalen Substanzen in der Leber (Zeitschr. für Exp. Medicin, t. 35, 1923).
- Okkels.* — Exper. sur l'embryon de poulet (Arch. f. Exper. Zellforsch, t. 10, 1930).
- Pfuhl.* — Série de mémoires dans : Verhand d. anat. Gesel., 1921 et 1922 ; Zeitschr. f. d. ges. Anat., 1921, LXII, 153-170 ; 1922, LXVI, 361-384 ; 1924, LXVII, 545-555 et pour la cellule de Kupffer consulter spécialement les deux suivantes : Zeitschr. f. anat. u. Entwickl. Bd. 81, p. 90-114, 1926 ; Zeitschr. f. mikros. Anat. Forsch., 10, 207-224, 1927 et depuis son Exposé général du Manuel de Von Mollendorf (Mikr. Anatomie).
- Pratt.* — Ziegl. Beitr., 78, 544, 1927.
- Rinehart.* — Reticulum (Am. J. of Path., 1930, t. 6).
- Riegele.* — Die Bedeutung des Retikuloendothelialen syncytiums (Zeit. f. Zellf. u. Mikr. Anat., 15, 311-330, 1932).
- Saxl et Donath.* — Graisses (Wien. Klin. Woch., 1925, t. 38).
- Plenk.* — Gitterfasern (Ergebnisse der Anatomie, 1927, t. 27).
- Sawelsohn.* — Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. (col. vital.), 602-616, 1929.
- Schilling.* — Cellules de Kupffer et général. (Virchow Arch. f. Path. Bd. 196, p. 1-68, 1909).

- Schonheimer et Herkel.* — Über die Bedeutung des Kupffers Zell für die Lebercirrhose (Klin. Wochen., 9, 1445, 1930).
- Schmidt.* — Color. vitale chez la Salamandre (Zeitschr. Anat., 1931, t. 96).
- Seeman et Theodorowitch.* — Zeitsch. Exp. Medic., t. 19, 1930.
- Tanaka.* — On the phagocytic phenomenon in the liver cells (Trans. jap. Path. soc., 21, 231, 1931).
- Levine (Victor).* — Normal fat content of the Kupffer cells (Arch. of Path., 1930).

Organogénie du foie.
Ebauches angioblastiques en général.

- Arima.* — Recherches cytologiques sur le foie embryonnaire (Folia Anat. Japon, 1927).
- Aron.* — Origine du sang dans le foie embryonnaire chez les mammifères (Arch. de Morph. génér. et exp., n° 10, 1922).
- Quelques notions nouvelles sur les fonctions du foie embryonnaire (Strasb. médical, janvier 1925).
- Quelques observations nouvelles à propos de l'origine du sang dans le foie embryonnaire des mammif. (Arch. d'Anat. Histol. et Embryol., t. 4, 1925).
- Emmel.* — The localisation of hematogenic activity in the embryonic liver (Anat. Record. Phila., 1918, t. XIV).
- Frazer.* — Fonctions of the liver in the embryo. (J. Anat. Lond., 1919, t. 54).
- Havet.* — La cellule de Kupffer (La cellule, t. 35, 1925).
- Jolly.* — Traité technique d'Hématologie. Paris, A. Maloine, 1923.
- Jolly et Saragea.* — Sur les ébauches sanguines embryonnaires intrahépatiques (C. R. Soc. Biol., 1922, t. 85).
- Lee.* — Lymphatiques du foie. Monographies embryologiques de la fondation Carnegie, 1923.

- Lewis.* — The questions of sinusoids (Anat. Anz., 1904).
- Maximow.* — Arch. f. mikros. Anat., LXXIII, 1909.
- Ménétrier, Peyron et Parat.* — Hématopoïèse dans un embryome de la région sacro-coccygienne chez un fœtus de 6 mois (C. R. A. Anat. Congrès Strasbourg, 1924).
- Mollier.* — Arch. f. mikros. Anat. Bd. 74, 1909.
- Noël et Pigeaud.* — Mitochondries des éléments hématopoïétiques chez le fœtus humain (Bull. Histol. appliquée à la physiol., p. 162, 1930).
- Fonctionnement du foie chez le fœtus humain pendant la vie utérine (Gynécol. et Obstétrique, février 1931.)
- Parat.* — Thèse Paris, 1922.
- Parker.* — Proceed. Roy. Society, 1915.
- Rojas.* — Archives de Biolog., 1931.
- Scammon.* — Devel. of Elasmobranch liver (Am. J. Anat., 1913, t. 14).
- Semba.* — Vaisseaux lymphatiques (Arch. f. Klin. Chir., 149-350-355, 1928).
- Weissberg.* — Développement du pancréas et du foie chez le porc (Morphol. Jahrb., janvier 1931).
- Zimmermann.* — Capillaires sanguins en général (Zeitschr. f. anat. und Entwickl. geschichte, band 68, 1923).
- Sur les cellules de Kupffer (Z. Mikr. anat. Forsch., 14, 528-548, 1928).

Métabolisme du fer.

Infiltration et cirrhoses pigmentaires.

- Adler.* — Der Eisengehalt der Leber bei Feten und Neugeborenen (Zeit. gebursh., 101, 128, 1931).
- Alosi.* — I veleni emolitici e le alterazioni del fegato (Hæmatol., 10, 379-404, 1929).
- Althausen et Kerr.* — Hémochromatosis. Etude générale Endocrinology, volume XI, sept.-oct. 1927).
- Corten.* — Hepatom mit Erytrophagie in Tumorzellen und Hämosiderose. Anat. 24.11.32. Zbl. Path., 56, n° 9, 364, 1933.

- Chlopin.* — Morphologie et mécanisme de l'accumulation de l'oxyde de fer saccharifié dans les cellules de Kupffer chez les amphibiens (Compte rendu de la Soc. de Biol., 103, 65-66, janvier 1930).
- Dunn (J. S.).* — Hemochromatosis (Lancet, 2, 334, 1921).
- Funk and Saint-Clair.* — Hemochromatosis (Arch. Int. Med., 45, 37, 1930).
- Grynfeldt (E.) et Hédin.* — Hémosidérose hépatique et fonction martiale du foie chez les embryons des mammifères (Bull. Soc. A. Sc. méd. et biol. de Montpellier, 1922-1923, 400-406).
- Junk.* — Hemochromatosis with Studies of the Copper Content (Arch. Int. Med., 45, 37, 1930).
- Mallory, Parker and Nye.* — Experimental pigment cirrhosis due to copper and its relation to hemochromat. (J. Med. Research., 1921, vol. 42).
- The relation of chronic poisoning with Copper to Hemochromatosis (Am. J. Path., 1925).
- Polson.* — Chronic Copper Poisoning (Brit. J. Exper. Path., t. 10, 1929).
- Sol Roy Rosenthal.* — Hémochromatosis. Et. d'ensemble (Arch. of Path., août 1931).
- Rathery et Doubrow.* — Et. histo-chimique de la pathologie du Métabolisme du fer (C. R. Congrès des Anatom. Nancy, 1932).
- Stewart.* — Cirrhosis of hemochromatosis (Brit. Med. J. Londres, 1922, II, 1066).
- Villaret, Besançon-Doubrow, Even.* — Etude histochimique des pigments ferrugineux dans les cirrhoses pigmentaires (C. R. Soc. Biol., 108, 954, 1931).

Hématopoïèse anormale ou hétéropique.

- Askanazy.* — Virchows Arch., Bd. 205, 1911.
- Ferguson.* — Œdème congénital (A. J. of Pathol., 1931, t. 7).
- Gierke.* — Erythro-leucoblastose foétale (Virchow Arch. f. Path. Anat., 1929, t. 275).
- Goormaghtigh.* — Ann. d'anat. pathol., t. 2, 1925.

- Herzenberg (Hélène)*. — Beitr. zur path. Anat., t. 73, 1925.
- Jaffé (R.-H.)*. — Die Sichelzellenanämie (Virch. Arch., Bd. 265, S. 425, 1927).
- Kratzeisen et Ballhorn*. — Œdème (Ztschr. f. Kinderh., 1925, t. 39).
- Lenaz*. — Beitr. z. pathol. Anat., Bd. 71, 1923.
- Meyer, Erich und Heineke (Albert)* (2). — Über Blutbildung bei Schweren Anämien und Leukämien (Dtsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 88, S. 435, 1906).
- Skorn Jakoff*. — Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 101, 1910.
- Seyderhelm, Richard* (4). — Über echte Blutgifte in Parasiten (Münch. tierärztl. Wochenschr., Bd. 68, 1917).
- Seyderhelm, Rund (K.), Seyderhelm (R.)*. — Perniziösen Anämie der Pferde (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 76, S. 149, 1914 et Bd. 82, 1918).
- Wallbach*. — Die Genese die mesenchymaten Zellherde i. d. Leber (Zeit. f. d. Ges. exp. Med., 68, 569-620, 1929).

Cultures de tissu hépatique.

- Bisceglie*. — Arch. f. exper. Zellforsch, 10, 1931).
- Doljanski*. — C. R. Soc. Biol., 103, 858, 1930.
- Ephrussi*. — C. R. Soc. Biol., 103, 762, 1930.
- Haan (De) et Hoekstra*. — Arch. f. exper. Zellforsch, 5, 35-45, 1927.
- Kapel*. — Über das Wachstum v. Leber u. Pankreas Gewebe *in vitro* (Hospitalstidende, 90-94, 1927).
- Lévi*. — Giorn. d. R. Acc. de Med. d. Torino, 85, 345, 1922.
- Lewis*. — J. Anat., 30, 1922.
- Nordmann*. — Arch. of exper. Zellforsch, 8, 371-414, novembre 1929.
- Okkels*. — Exp. embryol. Unters. ub. die Kupfferschen sternzellen bei Huhnerembryonen (Arch. f. exp. Zellforsch., 10, 73, 1930).

Système réticulo-endothélial.

- Biebl.* — Eine experimentalle Bindegewebe studie am retikuloendothel. der Leber (Deutsche ztschr. f. chir., 1929).
- Cannon et Mac Clelland.* — Reticulo-endothelial system in infectious anemia of albino rats (Arch. of Path., 7, 787, 1929).
- Goldzieher et Hirschorn.* — Reticulo-endothelial system. Influence of hormones (Arch. of Path. a. labor. Med., 4, 958, 1927).
- Guglielmo.* — Il sistema reticolo endoteliale (Boll. Soc. ital. biol. sper., 2, 937-964, 1927).
- Gye (W. E.) and Purdy (W. J.).* — Poisonous properties of colloidal silica. Part. III (Brit. J. Exp. Path., vol. 5, p. 238, 1924).
- Mac Junkin.* — Série de Mémoires. (Amer. J. Physiol.,) Macrophages en général vol. 37; Amer. J. of pathol., t. 4 et t. 7).
- Jaffé.* — Deux importantes études critiques, l'une sur le S. R. E. en pathologie (Arch. Pathol. Laborat., 1927); l'autre sur le S. R. E. dans l'immunité (Physiol. Review, 1931).
- Kritschewski.* — Ub. ein bisher noch unbekannte Funktion des retikuloendothelialen Systems (Zeit. F. Immun. Forsch., 56, n° 5, 1927).
- Mallory and Parker.* — Reticulum (Am. J. Path., 1927, 515, t. 3).
- Maximow.* — Relation of blood cells to connective tissue and endothelium (Physiol. rev., 1924, 4, 533 et Annales d'Anat. Patholog., 1927).
- Merklen (P.).* — Le système réticulo-endothélial (Paris médical, 1928).
- Mollendorff.* — Phagocytose und Fibrocyten (Zeitschr. f. Zellforsch., t. 15, p. 161, 1932).
- Motohashi.* — Fixed tissue phagocytosis (J. Med. Res., 1922 a, vol. 43, 419).
- Ninimiya.* — Beziehung d. Retikuloendothelialsystems auf d. Funktionsprüfung d. Leber mit dem Kongorot (Tohoku, J. exp. Med., 11, 188-204, 1928).

Oberling. — Le système réticulo-endothélial (Ann. d'anat. path., 1924, I, 87).

Panisset. — Influence du blocage des cellules de Küpffer sur la résistance du foie à l'égard d'une substance hépato-toxique (C. R. Soc. Biol., t. 98, 1928).

Rinehart. — Reticulum — Its origin — occurrence of reticulum fibrils in capillary endothelium New method of demonstration (Am. J. of Path., 1930, 6).

Seiffert. — Immunité (Zbl. Bakt. Bd. 110, 210, 219, 1929).

Sachs. — Reticulo endothelial system (Revue critique ; Physiol. Rev., VI, 1926).

Simpson (M. J.). — The experimental production of macrophages in the circulating blood (J. Med. Research, vol. 43, p. 77, 1922).

Vaica, Vitalyos et Boær. — Reticulo endothelien bei experimenteller Streptokokkensepsis (Virchows Arch., 288, 1933).

Réactions de l'endothélium dans les processus inflammatoires ou toxi-infectieux.

Bungiler et Wald. — Die Bedeutung der Kupfferschen Sternzellen bei der Entzündung (Virchow Archiv, 270, 1928).

Evans (H. M.). — The macrophages of mammals (Am. J. Physiol., vol. 37, p. 243, 1915).

Evans, Bowmann et Winternitz. — An experimental study of the histogenesis of the miliary tubercle in vitelly stained rabbits (J. exp. Med., 1914, XIX, 283).

Eastwood. — Capillary endothelium in relation to antibodies (J. of Hygien., 1923, 24, 22, p. 355).

Foot. — Série de mémoires [J. Medical Research., 1919, t. 40 ; (macrophages du tissu conjonctif) ; J.exp. Méd., t. 32-33-36 (endothélium dans la tuberculose) ; J. exp. Méd., 34 (*Id.* dans cicatrisation aseptique) ; J. exp. Méd., 37 (colloïde de carbone dans les poumons)].

Herzog. — Capillaren endothelien. as Wanderzellen (Klin. Woch., 1924, p. 535).

- Higgins et Murphy.* — Arch. path. experimentally induced localized inflammatory reactions in the liver, 1930, 9, 659.
- Kite and Wherry.* — The mechanism of phagocytosis (J. Inf. Dis., 1915, vol. 16, p. 109).
- Maresch.* — Retikulum und Endothel. (Wien. Klin. Wochenschr., 1925, S. 1223).
- Sabin, Cunningham et Doan.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., vol. 21, p. 230.
- Monographie d'embryologie de la fondation Carnegie, n° 361, 1925.
- Werigo.* — Les globules blancs défenseurs de l'organisme (Annales Institut Pasteur, p. 478, 1892).

Affections systématiques. Réticuloses.

- Abt und Bloom.* — Essential lipoid Histiocytosis (Type Niemann-Pick) (J. Amer. med. Assoc., 90, 2076, 1928).
- Abrikossoff.* — Virchow Archiv., 275, 1930.
- Berman (S.).* — A case of lipoid Histiocytosis (Amer. J. Dis. Childr., 36, 102, 1928).
- Bloom (W.) und Kern.* — Spleens from gauchers disease and lipoid histiocytosis; the chemical analysis (Arch. int. Med., 39, 456, 1927).
- Böhne u. Huismann.* — Virchows archiv., t. 283, 3, 1932).
- Corcan, Oberling et Dienst.* — La maladie de Neimann-Pick (Rev. franç. de Pédiatr., 3, 789, 1927).
- Gunnar.* — Fall von Reticulo-endotheliose (Virch. Arch., 1931, 282, p. 181).
- Goldzieher.* — Virchows arch., 213, 1913.
- Goldschmidt et Isaac.* — Dtsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 138, 1922.
- Goldzieher et Hornick.* — Reticulosis (Arch. path., 1931, 12, 773).
- Hamperl.* — Maladie de Gaucher (Virchow's Archiv, t. 271, 1929).
- Kramer (B.).* — Lipoidal Splenohepatomegaly, Niemann-Pick (Med. clin. North Americ., p. 905, 1928).

- Lasowsky (J. M.).* — Blastomartige Hyperplasie des Réticulo-endothéliums (Virchows Arch., t. 288, 1933),
- Letterer.* — Alenkämische Retikulose (Frankf. Z. Path., 30, 377, 1925).
- Ludwig (Erber G.).* — Über sogenannte *Reticulose* mit Fettspeicherung (Virch. Arch., 282, 1931).
- Oberling.* — La maladie de Gaucher (Annales d'Anat. Pathol., 1926).
- Puhr.* — Über Geschwülste und geschwulstartige Bildungen des Reticuloendothels (Klin. Woch., 1931, p. 1631).
- Sachs und Wohlwill.* — Systemerkrankungen des retikuloendothelialen Apparates und Lymphogranulomatose (Virchows Arch., Bd. 264, S. 640, 1927).
- Siegmund (1).* — Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher (Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges., 18, Tagung Iena, 1921, S. 59).
- Tschistowitsch et Bykowa.* — Retikulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe (Virchow's Arch., 267, 91, 1928).
- Wihman (G.).* — Fall von Retikuloendotheliose (Virch. Arch., 282, n° 1, 1931, p. 181).

Endothéliomes sanguins du foie.

- Agnoletto.* — Riforma Medica, 1913.
- Barker.* — Proc. Staff. Meet. (Mayo Clin., janv. 1929).
- Blumberg.* — Hemangio endothelioma der Leber (Virch. Arch. f. path. Anat., Bd. 261, 1926).
- Bondy.* — Journ. of the Am. Med. Assoc., vol. 56, 1911.
- Bramwell et Leith.* — Enormous primary sarcoma of the liver (Edinburgh Med. Journ., Bd. 42, 1896).
- Bruchanow.* — Zeitschr. für Heilkunde, 1889, XX, 431.
- Chervinsky.* — Arch. de Phys. norm. et pathol., 1885, VI, 553.
- Cellina.* — Arch. Ital. di Anat. e istol. patol., anno X, n° 4, juillet-août 1932.
- Dassel.* — Frankfurt. Zeit. f. Path., Bd. 36, 1928.

Foote. — Hemangioendothelioma of the liver in the infant and so called angiosarcoma (Contrib. Med. and Biol. Research. Sir W. Osler. New-York, 1919).

— J. A. M. A., 73, 1927.

Fischer. — Über ein primäres angioendotheliom der Leber. (Frankf. Zeit. f. Path., Bd. 12, 1913).

Franceschini. — Lo sperimentale, LXXIX, 1925.

Godel. — Frankf. Zeit. f. Path., Bd. 29, 1923.

Goodale. — Arch. of Pathol., 1930.

Gray. — Journ. of Path. and Bact., 1929.

Guccione. — Policlinico. Sez. Med., mars 1924.

Haän (de). — Zieglers Beitr. f. Pathol. Anat., 1903.

Hachfeld. — Primäres malignes Endotheliom der Leber u. s. W. (Inog. Disc. Halle, 1914).

Hewlett. — Med. J. Australia, 1899, IV, 615-619.

Israël. — D. Med. Wschr., 1894.

Kahle. — Über ein Hamogonien und Leukozyten erzeugendes angiosarcom in zirrhotischer Leber (Virchow's Arch. f. Path. Anat., 1919).

Kothny. — Über ein Hamangio endotheliom in cirrotischer Leber.

Kothing. — Frankf. Zeit. f. Path., Bd. 10, 1912.

Lendrop. — Hospitalstidende, 1893.

Léo. — Annali Italiani di Chirurgia, févr. 1928.

Lohlein. — Über eine eigentimliche Leberkrankung (Verhand. d. D. Path. Ges., Bd. 6, Leipzig, 1909).

Mac Kee. — A case of endothelioma of the liver (Proc. of Roy. Acad. of Irland, 1889).

Neuburger et Singer. — Frankf. Zeit. f. Path., Bd. 35, 1927.

Orzechowski. — Virchow Arch., Bd. 267, 1928.

Parker. — Trans. Pathol. Society, XXI, 290.

Pepere. — I tumori maligni primari del fegato. Naples, 1902. Monographie.

Pisano. — Policlinico. Sez. Med., 1914.

Poniatowski, cité par Cellina (non contrôlé), 1908.

Ravenna. — Sui cosi detti tumori endoteliali memoria seconda (Arch. per le scienze med., 1905).

Schlesinger. — Primares malignes Angioendotheliom in der zirrh. Leb. Thèse Frankfurt, 1920.

Schonberg. — Frankf. Zeit. f. Path., XX, 1923.

Spiegel. — Arch. of Pediatrics, mars 1929.

Stern. — Arch. Diagnosis, 1915, VIII, 72-73.

Trenti. — Sur un cas de tumeur primitive du foie à très lente évolution (lympho-angio-endothéliome) (Policlin. Roma, 1924, XXXI, sez. Med., 461-474).

Vannucci. — Lo Sperimentale, LXXIX, 1925.

Veeder et Austin. — Am. Journ. of Medic. science, vol. 104, 1912.

Venza. — Annali di clinica medica, 143, 1915.

II. — CAS AVEC DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE MOINS SUR.

Baroni. — Périthéliome (Arch. ital. di chir., 105-136, 1931).

Bruni. — Périthéliome. Osp. Maggiore, 1924, 3^e s., XII, 387-395.

Condat. — Tumeur du foie chez un enfant de 14 mois, (Arch. méd. enf., 1923, XXVI, 293-296).

Tumeurs d'apparence chorio-épithéliale.

Albrecht. — Verhandl. d. deutsch. path. Gesel., 1902, V, 212.

Christaller et Oppenheimer. — Sur un chorio-épithéliome ectopique du foie (Virchow Arch. f. path. anat., CCLVII, 691-708. Berlin, 1925).

Fischer. — Frankfurt. Zeitschr. f. Path., 1913, XII, 462.

Gurewitsch. — Giessen, 1911 (thèse).

Hiege. — Primares chorio Epitheliomes der leber unter dem Klinischen Bilde eines gedeck perforierten blutenden ulcus duodeni (Klin. Wochenschrift, 1924, III, 2294).

Linder. — Long Island M. J., 1917, 476.

Marx. — Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 1904, 36, 585.

Molotkoff. — Virchows Arch., t. 288, 1933.

Stoy. — Inaugural Dissertation. Frankfurt, 1921.

Sarcomes du foie associés à la Cirrhose.

- Hammer.* — Soc. anat. de Paris (Annales d'Anat. pathol., 1931, t. 8, 8, p. 1180-1181).
Imamura. — Verhandl. d. Japan. path. Gesellsch. Tokyo, 1916, VI, 185.
Jaffé. — Arch. Inter. Médec., 1924, XXXIII, 330, 342.
Rydler. — Proc. N.-York Path. Soc., 1921, 113-121.

Sur les Endothéliomes sanguins en général.

Caractères anatomo-cliniques.

Localisations diverses. Angiomes congénitaux.

- [*Exposés généraux* dans *Ewing* (Néoplastic diseases) et *Kettle* (Pathology of tumours)].
Beitzke. — Ein Metastasirendes Angio-sarcome (Virch. Arch., t. 287, p. 1-82, 1932).
Bilancioni. — Tumori, 1913.
Chagas. — Hemangio-endotheliome intravasculaire (Ann. d'Anat. Path., 1924).
Clivio. — Tumori tiroidei di origine endotheliale Pathologica, 14, 337, 1921.
De Quervain (F.). — Zur Pathogenese und Klinik des Endothelioms der Schilddrüse (Deutsche med. Wehnschr., 52, 605, 1926).
Délitala. — Sur quelques variétés d'hémo-angiò-endothéliome (Annali italiani di Chirurgia, anno 6, fasc. 4, p. 388).
Dijkstra. — A propos des Endothéliomes (Anal. d'Anat. Path.).
Duffaud. — Des endothéliomes intravasculaires sanguins. Thèse Toulouse, 1901.
Ferrarini. — Angiomes, pathogénie (Arch. et act. di Soc. ital. di chir., 1927, t. 34, 751-756, 1928).
Foot. — Report of a case of malignant endotheliom with necropsy (J. Med. Res., 1924, vol. 64, p. 417).
Fraser. — Brit. J. of Surg. 1919-20, t. VII.
Friedmann. — Hémangiomes multiples (Proc. of N.-York Path. Soc., 1923, XXIII, 43-47).

- Gamna (C.)*. — Teleangectasia hepatis disseminata (Zentralbl. f. Herzkrankh., etc., 1915, VII, 245-254).
- Gobbi (Luigi)*. — Contributo allo studio dei tumori endoteliali peritelioma del pene (Policlinico Roma, 1922, t. 29, p. 23).
- Goldstein*. — Med. J. a. Rec. N. Y., 1924, CXX, 119-123.
- Harbitz*. — Hémangiome et hémangiomatosis (Norsk mag. f. largevidensk, 91, 1335-1348, décembre 1930).
- Hedinger (E.)*. — Die Blutgefässendotheliome der Struma (Frankfurt. Ztschr. f. Path., 3, 487, 1909).
- Jaffé*. — Multiple hemangiomata of skin and of internal organ (Arch. path., 7, 44-54, janvier 1929).
- Klinge (F.)*. — Angioma mesenchymale malignum (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, t. 183, 1923, p. 195-221).
- Koch*. — Hémangio-endothéliome rétro-péritonéal : 2 cas (Arch. f. Klin. chir., 152, 170-179, 1928).
- Limacher (F.)*. — Über Blutgefässendotheliome der Struma maligna (Virchow's arch. f. path. Anat., 151, 113, 1898).
- Moïse*. — Origine of hemangiectasies (John Hopkins Hospit. Bullet., 1920, t. 31).
- Muller*. — Multiple Endotheliomen der Blut Kapillaren (Virchow Arch., 1912, t. 204).
- Mallory*. — The results of the application of special histological methods to the study of tumors (The Journal of Exper. medicine, 1908).
- Nossén*. — Zur Lehre von der angiomen der Leber (Beit. z. Klin. chir., 1924, CXXXI, 170-179).
- Pulford*. — Néoplasms of the blood lymph. vascular system with special reference to endotheliomas (Annals of Surgery, 1925, p. 710, t. 82).
- Reitano*. — Grand hémangiome caveux (Arch. ital. anat. et histol. pathol., janv.-févr. 1931).
- Severi*. — Contribution aux malformations congénitales du foie (Riv. di biol. Roma, 1925, VII, 275-282).
- Schreiber*. — Ein falle von Adénoma endotheliale (Zeitschr. für Krebsf., 1910, t. 19).
- Schoppler*. — Endothelioma sarcomatodes (Centrablatt. f. Path. 1929, t. 30).

- Usui (T.)*. — Über ein Sarkomatoses Hämangioendotheliom der Schilddrüse (Berl. Klin. Wochenschr., 48 pt, 2 pa. 1975, 1911).
- Ullmann (K.)*. — Nature de l'angiomatose (Monatschr. f. Ohrenh., 65, 1147-1165, oct. 1931).
- Nature et formes diverses de l'angiomatose (Wiener Klin. Wochenschrift, 43, 1538-1542, décembre 1931).
- Wassilieff*. — Zur Frage von Hemoendothelioma angio-plasticum (Frankfurter Ztschr. f. Pathol., 1911, n° 17).
- Weill (P. E.) et Isch. Wall.* — Angiomes et hémogénie (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris, 54, 1278-1282, 1^{er} juillet 1930).
- Winnen (P.)*. — Hämangioendotheliom der Schilddrüse (Frankfurter Ztschr. f. Path., t. 23, 1920).

Endothéliomes de la rate.

- Ecarius*. — Arch. f. Klin. Chir., 1930, 163, p. 53-71.
- Jores*. — Sarkomatösen Angiom der Milz und Leber (Zentralb. f. pathol. Anat., 19, 16, p. 662, 1908).
- Miller*. — J. Path. et Bact., 15, 353, 1911.
- Orlundi*. — Hémangio-endothéliome primitif diffus de la rate (Virchow Arch. f. path. anat., 269, 122-159, 1928).
- Paine*. — Malignant neoplasm of spleen and bone marrow with metastases in liver (J. Path. et Bact., 34, 139-142, mars 1931).
- Pasinetti*. — Riv. veneta di scienza med., 37, H. 2, p. 113, 1902.
- Risel*. — Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 46, 241, 1909.
- Rosenow*. — Differentialdiagnose der Milztumoren (Ztschr. f. ärztl. Fortbild., 27, 518, 1930).
- Sabrazès et Dupérie*. — Un cas de réticulo-endothéliome de la rate (Gaz hebdomadaire de médecine de Bordeaux, 52, 679-683, 1931).
- Schlopsnies*. — Virchow Archiv, 274, 1929.

Thiele. — Virch. Arch. f. path. Anat. u. Physiol., 178, H. 2, p. 296, 1904.

Wassiljeff and Protassewitsch. — Ueber diffuse Hämatogiomatose der Milz. (Virchow's Arch. f. path. Anat., 1930, 279, p. 79-84).

Wright et Stevenson. — Sarcoma of the Spleen (Glasgow Med. J., 114, 1, 1930).

Zeno et Cid. — Hémangio-endothéliome de la rate (Ann. anat. pathol., 7, 583-588, mai 1930).

Tumeurs diverses du G. R. E.
(Ganglions, moelle osseuse, tissu adipeux)

Goormaghtigh (M. N.). — Bull. de l'Ac. royale de Méd. de Belgique, n° 11, 1926.

Jorge et Brachetto Brian. — Bull. Ass. Fr. cancer, 1929.

Jovin. — Lympho-épithéliome (Ann. des maladies de l'oreille, du larynx, 1926).

Krayenbuhl. — Tumeur osseuse d'Ewing (Frankfurt-Zeitschr. f. Patholog., t. 38, 1929).

Komocki. — Uber eine Geschwulst von eigenartigen Bau (Reticulum) Virchow Arch., t. CCL, p. 517, 1924).

Lalung Bonnaire, Bablet et Pham-Van-Lu. — Bull. Ass. Fr. pour étude Cancer, p. 443, 1926.

Oberling (Charles). — Les réticulo-sarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (Bull. de l'Ass. française pour l'Etude du Cancer, t. 17, 1928).

— Les formations myélo-lipomateuses (Bull. Id., 1929).

Poujol. — Bull. Id., 1927.

Roulet. — Virchow's Archiv, t. 277, 1930.

Sabrazès et Prade. — Le lymphosarcome. Observations cliniques et anatomo-pathologiques (Arch. d'électricité médicale, 1927).



